
BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FVNDATA
MDCCCLXXV
EX DONO


BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
·SERVAT·ET·DOCET·
FVNDATA
MDCCCLXXV
EX DONO

PHYSIOLOGICAL LABORATORY,
HARVARD MEDICAL SCHOOL,
BOYLSTON AND EXETER STS.

Boston, May 26, 1904

Dear Dr. Brigham:--

The Archives Internationales de Physiologie, mentioned in your letter of May 24, is an excellent journal. It will be taken in the physiological department of the Medical School but as it will represent many of the foremost French investigators in physiology it will no doubt deserve also a place in the Medical Library.

Very truly yours

W. T. Porter

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

PHYSIOLOGIE

Vol. I.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

PHYSIOLOGIE

PUBLIÉES PAR

LÉON FREDERICQ
Liége



PAUL HEGER
Bruxelles

AVEC LA COLLABORATION DE

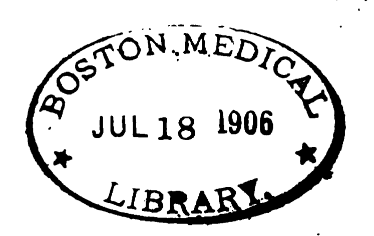
M. Arthus, Marseille; **Chr. Bohr**, Copenhague; **N. Cybulski**, Cracovie; **A. Dastre**, Paris; **C. Delezenne**, Paris; **J. Demoor**, Bruxelles; **W. Einthoven**, Leyde; **S. Exner**, Vienne; **A. Falloise**, Liége; **G. Fano**, Florence; **H. J. Hamburger**, Groningue; **E. Hédon**, Montpellier; **V. Hensen**, Kiel; **A. Herzen**, Lausanne; **A. Jaquet**, Bâle; **F. Jolyet**, Bordeaux; **N. Klug**, Budapest; **A. Kossel**, Heidelberg; **H. Kronecker**, Berne; **E. Lahousse**, Gand; **J. N. Langley**, Cambridge; **Fr. Mareš**, Prague; **E. Masoin**, Louvain; **N. A. Mislawski**, Kasan; **J. P. Morat**, Lyon; **L. Morokowetz**, Moscou; **J. P. Nuel**, Liége; **P. Nolf**, Liége; **I. P. Pawlow**, St-Pétersbourg; **C. A. Pekelharing**, Utrecht; **J. L. Prevost**, Genève; **A. Slosse**, Bruxelles; **L. d'Udránsky**, Kolozsvár; **E. Wertheimer**, Lille; **H. Zwaardemaker**, Utrecht.

LIÉGE
H. VAILLANT-CARMANNE
(Soc. anon.)
RUE SAINT-ADALBERT, 8

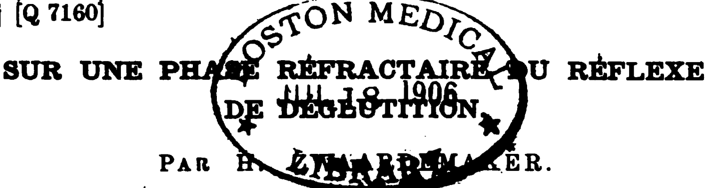
PARIS
O. DOIN
ÉDITEUR
PLACE DE L'ODÉON, 8

1904

Classif. décim. [612.05]. Intern. Cat. R. S. : [Q 0020]


BOSTON MEDICAL
JUL 18 1906
LIBRARY





SUR UNE PHASE RÉFRACTAIRE DU RÉFLEXE DE DÉGLUTITION.

PAR H. ZWAARDEMAKER.

(Laboratoire de Physiologie. Utrecht.)

Dans la déglutition volontaire et consciente, une partie des mouvements (déglutition préparatoire de PASSAVANT [1]) sont certes sous la dépendance de la volonté, mais l'acte complexe de la déglutition n'en est pas moins un véritable *réflexe*. Cela résulte entre autres du fait que cette déglutition volontaire ne peut être répétée qu'un petit nombre de fois de suite, et encore pour autant qu'il reste de la salive dans la bouche. Cette salive est poussée par les mouvements préparatoires vers la région du *foramen cæcum*, qui est innervée par le nerf laryngé supérieur (2), et y provoque le réflexe de déglutition. J'ai décrit et enregistré précédemment avec L. P. H. EIJKMAN (3), ces mouvements préparatoires des muscles buccaux et masticateurs.

Le réflexe lui-même se compose d'une longue série de mouvements élémentaires qui se produisent avec une rapidité très inégale. Les mouvements de la période bucco-pharyngienne se succèdent à courts intervalles, tandis que le mouvement péristaltique de la période œsophagienne se déroule avec lenteur (4). Les muscles qui interviennent ici sont innervés suivant le type segmentaire. On peut donc considérer le réflexe lui-même comme rentrant dans la catégorie des réflexes d'enchaînement (*Kettenreflex*) de LOEB (5) : il peut être intéressant d'en étudier les diverses particularités.

La coordination des mouvements élémentaires qui contribuent par leur

(1) GUSTAVE PASSAVANT. *Wie Kommt der Verschluss des Kehlkopfes des Menschen beim Schlucken zu Stande?* Virchow's Arch. 1886, CIV, 444-488, voir p. 478.

(2) E. RAUTENBERG *Beiträge zur Kenntnis der Empfindungs-und Geschmacksnerven der Zunge.* Inaug. Diss. Königsberg in Pr. 1898, 1-45, Taf. I.

(3) H. ZWAARDEMAKER and L. P. H. EIJKMAN. *The buccopharyngeal period of deglutition.* Onderzoek. Physiol. Lab. Utrecht, 1902, (5), III, 268-291, voir p. 281.

(4) KRONECKER U. MELTZER. *Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung.* Arch. f. Physiol. 1883. Suppl. 328-362 J. C. KINDERMANN. *De analyse van het slikmechanisme.* Physiol. Lab. Utrecht, 1903, (5), IV, 241-346, voir p. 336.

(5) J. LOEB. *Vergleichende Gehirnphysiologie.* 1899, p. 96.

réunion, à constituer cette chaîne réflexe, est probablement réglée par la moelle allongée: et c'est vers elle qu'aboutissent les nerfs centripètes qui provoquent le réflexe. Ceux que l'on trouve cités dans la littérature scientifique sont au nombre de deux : 1° le *trijumeau* par ses rameaux palatins; 2° le *laryngé supérieur*, qui transmet les excitations tactiles de la base de la langue et de l'épiglotte ([1]). Le laryngé supérieur se prête particulièrement aux expériences d'irritation artificielle; et il n'est pas difficile de provoquer par l'excitation de son bout central — mis à nu au préalable — des mouvements isolés ou des séries entières de réflexes de déglutition.

Les chocs d'induction isolés sont ici inefficaces; il faut une série d'excitations tétanisantes, durant 0.15 sec., pour provoquer le réflexe. Il suffit alors d'un courant d'intensité moyenne. Si on prolonge la faradisation pendant quelque temps, on obtient toute une série de mouvements de déglutition. Mais ces mouvements ne sont complets qu'en ce qui concerne leur période bucco-pharyngienne; la dernière déglutition seule montre le mouvement péristaltique œsophagien ([2]).

Il est facile d'obtenir, sur l'animal vivant, un graphique de la période bucco-pharyngienne: on fixe un petit crochet dans la partie saillante du cartilage thyroïde; à ce crochet fait suite un fil tendu horizontalement, au-dessus de l'animal, et rattaché à un *Recorder à soufflet*, semblable à celui que j'emploie pour l'enregistrement des mouvements de la parole ([3]). Le fil est tantôt dirigé vers la tête de l'animal, tantôt vers la queue. Les déplacements du larynx s'enregistrent fidèlement dans les deux cas: dans le premier, la descente de la courbe correspond à un déplacement du larynx dans le sens oral. Dans le second cas, la courbe du déplacement oral est ascendante.

Si l'on a attaché l'animal de manière à tendre le cou, on verra apparaître dans le graphique une particularité, qui fait d'ordinaire défaut, et qui correspond à une légère flexion du cou, précédant immédiatement le

([1]) N. WASSILIEFF. *Wo wird der Schluckreflex ausgelöst?* Zeits. f. Biol. 1888, XXIV. 29-46.

([2]) KRONECKER. Article *Déglutition*, Dict. de Physiol. de *Richet*. 1900, IV, p. 746.

([3]) H. ZWAARDEMAKER, *Graphiek der Spraakbeweging*. Onderzoek. Physiol. Lab. Utrecht 1899. (5) I, 59-110, voir p. 64.

Ce *recorder* est employé dans notre laboratoire depuis 1897 pour enregistrer les mouvements de grande amplitude. Quand il s'agit de mouvements peu étendus, je donne la préférence à l'excellent instrument de T. G. BRODIE. Voir *On recording variations in volume bij air-transmission, a new form of volume-recorder*. J. of Physiol. 1901-1902, XXVII, 473-487.

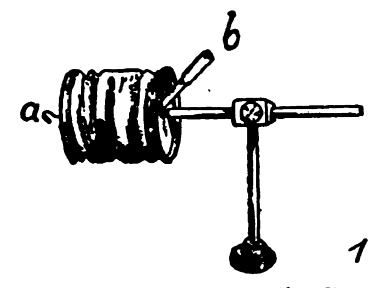


FIG. 1. — *Recorder à soufflet*, pour l'enregistrement des mouvements du larynx. Le crochet *a* est relié par un fil horizontal à un crochet inséré dans le cartilage thyroïde. Le tube *b* communique avec un tambour à levier de Marey.

mouvement du larynx (1). Ce mouvement se traduit dans le graphique de la fig. 2, par une légère dépression de la courbe laryngienne, dépression précé-

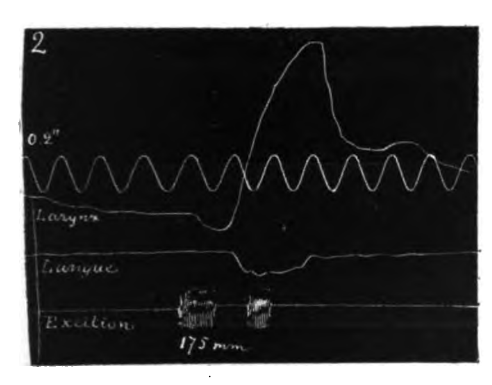


FIG. 2. — Mouvement de déglutition provoqué par l'excitation du laryngé supérieur. Distance des bobines 175 mm.

1re *Ligne*. Temps en 5me de seconde;

2e *Ligne*. Graphique du larynx, montrant la dépression qui précède le grand mouvement oral de soulèvement!

3e *Ligne*. Graphique de la langue.

dant immédiatement l'énorme ascension qui correspond au mouvement du larynx dans la direction orale. Le mouvement préliminaire de la langue (courbure de la langue avec la pointe en haut), décrit par WASSILIEFF, mouvement qui n'est pas constant, coïncide avec la flexion de la tête et précède donc aussi le mouvement du larynx. (Voir fig. 2 bis.)

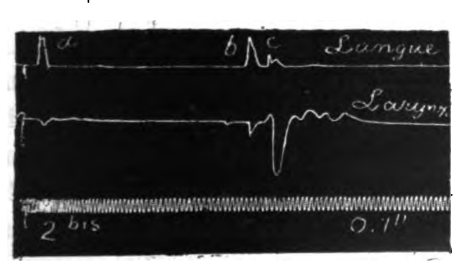


FIG. 2 *bis*. — Mouvements de la langue (enregistrés au moyen d'une ampoule en caoutchouc, placée entre la langue et la voûte palatine) et du larynx dans la déglutition réflexe.

a) Mouvement spontané de la langue ;

b) courbure réflexe de la langue, précédant le grand mouvement de la langue ;

c) ce grand mouvement de la langue, qui lui, est synchrone avec le va-et-vient du larynx.

Si l'on opère sur le chat, on pourra enregistrer, à côté du mouvement du larynx, celui de la langue qui inaugure la période bucco-pharyngienne. On

(1) KINDERMANN, *loco citato*, p. 258.

maintient la bouche largement ouverte au moyen du mors buccal d'Exner (1), et l'on attire la langue à l'extérieur par une pince linguale, qu'on laisse pendre librement au dehors. Les petits déplacements de la pince s'inscrivent par le moyen d'un myographe à transmission, sur le même cylindre enregistreur recouvert de noir de fumée; et le lecteur peut constater sur la fig. 2, que les mouvements de la langue coïncident exactement avec les mouvements du larynx. On peut observer en même temps, à travers l'ouverture de la bouche, les mouvements de l'épiglotte et la fermeture de la glotte. Aucun de ces mouvements (2) ne fait défaut dans la déglutition provoquée par voie réflexe, même dans les séries plus ou moins longues de déglutitions, qui suivent l'excitation faradique prolongée du nerf laryngé supérieur. Nous donnons dans la fig. 3 une série de ces mouvements, enregistrés par courbes descendantes.

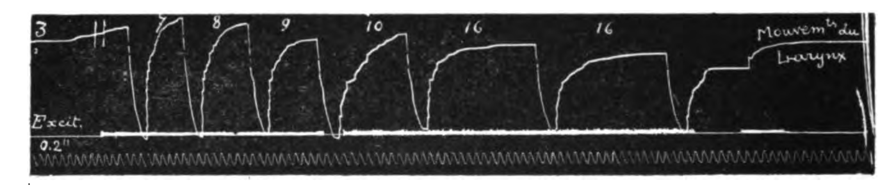


Fig. 3. — Série de déglutitions réflexes provoquées par l'excitation continue du laryngé supérieur. Distance des bobines 170 mm.

Kindermann croit avoir établi, dans mon laboratoire, que le début du mouvement réflexe de déglutition *strictiori sensu* (donc abstraction faite des mouvements préparatoires volontaires) correspond exactement au début du déplacement oral du larynx. Si l'on utilise un procédé rigoureusement exact d'enregistrement — c'était ici le cas, au moins pour les mouvements du larynx — on peut donc déduire du début du mouvement du larynx, le commencement de la chaîne réflexe de déglutition, avec cette restriction cependant qu'il y a une circonstance (fig. 2 et 2bis) où les mouvements réflexes de la langue et de la colonne vertébrale précèdent légèrement le déplacement oral du larynx. Le graphique laryngé indique également, par son retour au repos, la fin de la période bucco-pharyngienne. Ces particularités fortuites nous mettent

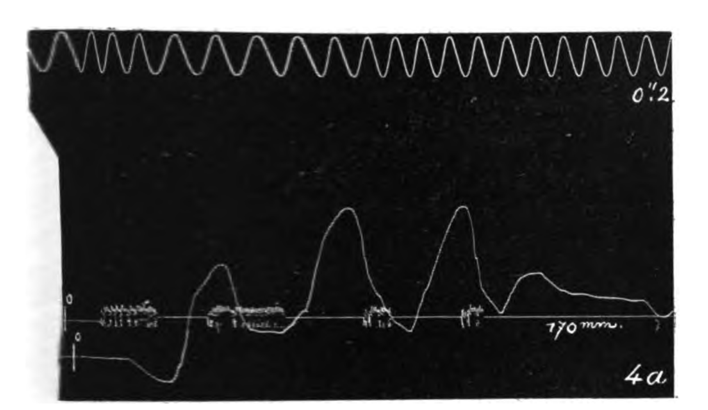
(1) M. Grossmann, *Zur Lehre von der Posticuslähmung*. Arch. f. Laryng. 1897, VI, 282-360, voir p. 315

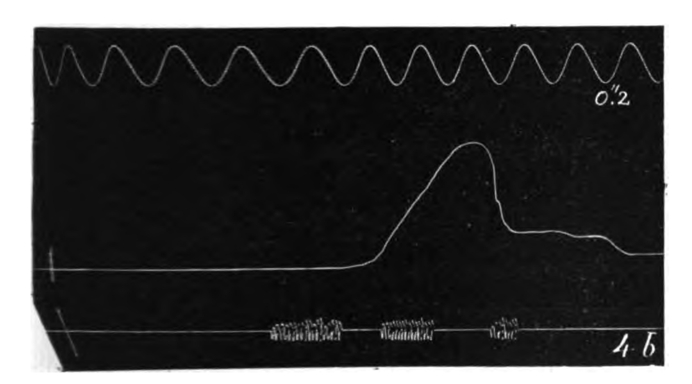
(2) A l'exception parfois d'une flexion de la tête sur la colonne vertébrale (voir par ex. fig. 3).

à même de déterminer sur nos graphiques, aussi bien la durée du temps réflexe, que la durée des périodes bucco-pharyngiennes. Les valeurs numériques furent trouvées fort disparates, ce qui ne doit pas étonner, attendu que les animaux étaient examinés à des degrés très divers de la narcose morphino-chloroformique. De plus, la fréquence et la durée des excitations, devaient, par la sommation de leurs effets, exercer une influence différente suivant les cas. La fréquence très variable des excitations était comprise entre 20 et 40 chocs d'induction par seconde. Avec une fréquence de 20 à la seconde, la durée de l'excitation capable de provoquer le réflexe pouvait être abaissée à 0″.2, avec un courant d'intensité médiocre. Pour une fréquence de 40, la durée efficace pouvait descendre à 0″.15. Si l'on diminuait l'intensité du courant, ou si l'excitabilité réflexe s'abaissait, la fréquence restant la même, une durée d'excitation précédemment efficace n'était plus suffisante pour provoquer le réflexe. Il faut alors prolonger notablement la durée de l'excitation, pour obtenir finalement l'effet réflexe par sommation suffisante des excitations. Il est clair que dans ces conditions, il ne peut être question d'une détermination numérique et statistique du temps de la réaction (compté à partir du début de l'excitation). On ne peut indiquer que des valeurs individuelles. La fig. 2 nous donne un temps réflexe de 0″.1 ; dans la fig. 3, ce temps est de 0″.7 pour le premier réflexe. Ce sont là des valeurs extrêmes : d'ordinaire on trouve 0″.2, 0″.3, 0″.4, 0″.5 ou 0″.6. Le temps nécessaire à l'exécution des mouvements, varie également dans des limites fort larges. Nos graphiques permettent de mesurer la durée de la période bucco-pharyngienne, comme il a été dit plus haut. Sa durée représente 0″.7 dans la fig. 2; dans d'autres cas, elle valait 0″.4, 0″.5, 0″.6 ou 0″.8. On peut, dans la fig. 3, déterminer la durée des sept mouvements successifs : cette durée s'allonge notablement dans les derniers mouvements réflexes et correspond successivement à 1″.4, 1″.6, 1″.8, 2″.0, 3″.2 et 3″.2. La rapidité des mouvements est donc aussi manifestement déterminée par les conditions variables des expériences : et il n'est nullement étonnant que Kindermann ait trouvé comme durée typique de la période bucco-pharyngienne 0″.7, tandis qu'Eijkman et moi avions admis 1″.7 pour la déglutition opérée à vide.

De même que par une excitation faradique continue, on pourra provoquer des séries de déglutitions, par des séries d'excitations, se succédant à intervalles plus ou moins marqués. J'arrivais à ce résultat en employant la plaque du rhéotome, qui était reliée par une corde sans fin à l'axe de rotation du

ma
et
pe
pa
gis
qu
du
bo
ce
ré
s
d
c





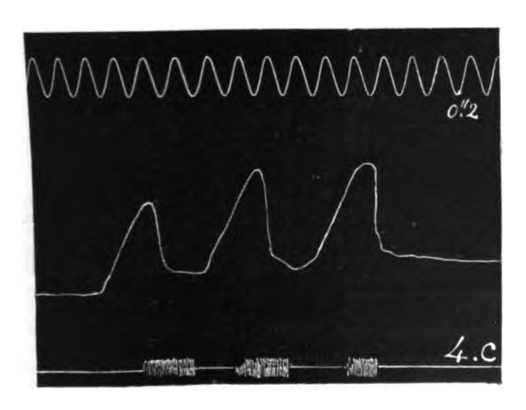


Fig. 4 (*a*, *b* et *c*). — Réflexes de déglutition provoqués par des séries d'excitations du laryngé supérieur plus ou moins rapprochées.

rhéotome, (que l'on peut constater sur les graphiques d'après la fréquence des chocs d'induction) et l'intervalle entre les différentes séries d'excitations.

On voit clairement que là où les trois ou quatre séries d'excitations se succèdent à intervalles suffisants, il se produit également trois ou quatre réflexes de déglutition, comme réponse à ces excitations espacées. Mais si les pauses sont de très courte durée, la première excitation seule produit un effet réflexe, tandis que la deuxième et la troisième sont inefficaces. On ne peut en chercher la cause dans le fait que la deuxième excitation survient avant l'achèvement du réflexe correspondant à la première excitation, car d'une part il ressort de la fig. 4*a*, qu'une telle excitation coïncidant avec la portion du mouvement du larynx à direction caudale, peut provoquer un réflexe; et d'autre part la fig. 4*b* nous montre qu'une excitation survenant après

la descente complète du graphique laryngé, peut cependant rester sans effet.

La fig. 4c a été ajoutée pour montrer qu'après le rétablissement des pauses nécessaires, on peut obtenir à nouveau une série complète de réflexes.

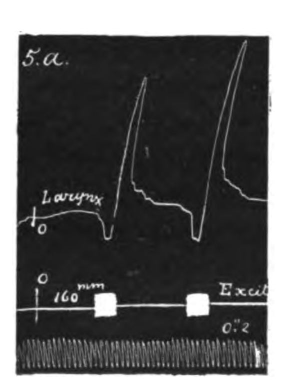
La recherche statistique proprement dite a été exécutée, non avec des séries de 3 ou 4 excitations, mais toujours avec deux excitations. Nous variions de toutes façons la durée des deux excitations et l'intervalle qui les séparait, mais avions soin de permettre un repos de quelques secondes après chaque couple d'excitations, de sorte qu'on peut admettre que chaque couple d'excitations correspond à une expérience bien distincte. Nous avons exécuté de cette façon 500 excitations doubles sur cinq animaux.

Si l'intervalle entre les deux excitations est suffisant, on constate que chaque mouvement de déglutition s'effectue complètement. Il se compose des éléments suivants :

1° mouvement de la langue et mouvement de l'épiglotte, visible à travers l'ouverture de la bouche ;

2° fermeture de la glotte visible également à travers la bouche ;

3° mouvement d'ascension et de descente du larynx.





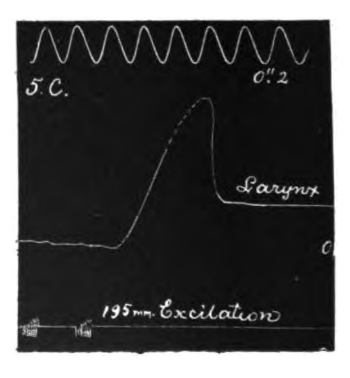


FIG. 5 (*a*, *b*, *c*). — Réflexes de déglutition (simples ou doubles) provoqués par deux excitations du laryngé supérieur plus ou moins rapprochées.

Entretemps, la langue et l'épiglotte reprennent leur situation première et la glotte s'ouvre (ordinairement largement). Le larynx reprend également sa position.

Mais si l'intervalle est insuffisant, deux cas peuvent se présenter :

A. Suppression du second effet, ce qui prouve l'existence d'une phase réfractaire dans l'arc réflexe.

B. Suppression du premier effet, ce qui est l'indice d'une excitation primitivement insuffisante, ne devenant efficace que par addition de la seconde excitation.

Les cas du groupe A n'ont de valeur probante (abstraction faite de considération statistique) que si la seconde excitation se produit un certain temps après l'achèvement de la première période bucco-pharyngienne. Ceci n'est pas le cas dans les fig. 5*b* et 2, et l'on pourrait ici se baser sur des considérations téléologiques, pour affirmer que l'absence d'un second effet dans un tel cas, était naturellement à prévoir. C'est pourquoi nous donnons encore ici un autre exemple, appartenant à une série d'expériences postérieures à celles qui ont été utilisées pour la statistique, expérience au cours de laquelle l'excitabilité réflexe avait baissé et avait amené un allongement de la phase réfractaire.



FIG. 6. — Réflexe unique de déglutition malgré l'excitation double du laryngé. Allongement de la phase réfractaire. L'excitation est un peu plus forte à la seconde excitation double.

Ici la seconde excitation survient longtemps après l'achèvement du premier réflexe et ne produit cependant aucun effet. On ne peut dans ce cas invoquer l'existence d'une période œsophagienne hypothétique, car la fig. 4*a* met à néant une telle explication (1).

(1) Des périodes œsophagiennes s'intercalent certainement dans des conditions déterminées entre les différents réflexes de déglutition, qui d'ordinaire ne correspondent qu'à la période bucco-pharyngienne, car on constate de temps en temps chez les animaux en expérience une déglutition d'air (Voir KINDERMANN. l. c. p. 296).

Nous donnons dans le tableau suivant les résultats de 500 excitations doubles.

Résultats de 500 excitations doubles du nerf laryngé supérieur.

Durée réunie de la 1re excitation et de la pause.	Effet complet réflexe double.	1re déglutition seule p. réfractaire.	2e déglutition seule. sommation.	Durée de la 1re excitation + la pause.	Effet complet réflexe double.	1re déglutition seule p. réfractaire.	2e déglutition seule. sommation.
0″.3	0	4	8	2″.9	0	2	0
0.4	2	25	16	3.0	3	2	0
0.5	0	11	9	3.1	3	0	0
0.6	3	27	4	3.2	0	1	0
0.7	6	8	3	3.3	6	2	0
0.8	3	3	3	3.4	1	0	0
0.9	5	2	0	3.5	2	0	0
				3.6	3	0	0
1.0	10	5	0	3.7	1	0	0
1.1	9	9	8				
1.2	5	11	7	3.9	2	0	0
1.3	7	16	8	4.1	2	0	0
1.4	4	0	5	4.4	2	0	0
1.5	10	2	4	4.6	2	0	0
1.6	6	6	5	4.7	3	0	0
1.7	5	8	4	4.8	1	0	0
1.8	8	2	1	4.9	3	0	0
1.9	7	4	1				
2.0	13	10	3				
2.1	4	4	1				
2.2	17	12	5				
2.3	10	5	0				
2.4	4	3	1				
2.5	4	4	1				
2.6	4	1	1				
2.7	9	2	3				
2.8	8	0	1				

On remarquera que pour une durée de deux secondes (première excitation + pause) les chances sont égales pour la production de deux déglutitions ou d'une seule.

Ces résultats sont représentés graphiquement dans le tableau suivant :

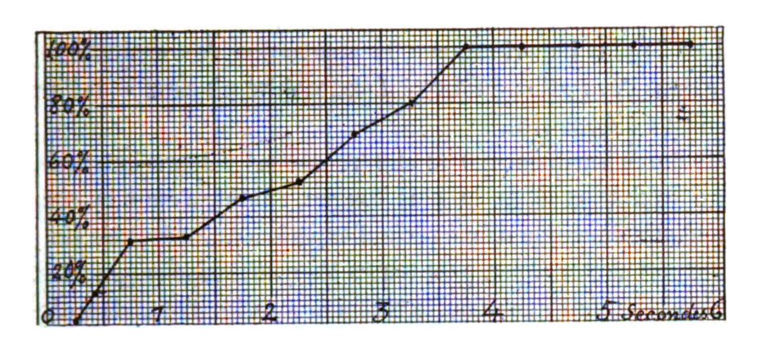


FIG. 7. — Graphique représentant en pour cent la fréquence des doubles déglutitions provoquées par deux excitations dont les débuts sont séparés par un intervalle variant entre 0″.25 et 5″. Les intervalles de temps sont portés sur l'abcisse.

Si au lieu de prendre la durée réunie de la première excitation et de la pause, on ne considère que la durée de la pause seule, on obtient les résultats suivants (pour une petite série de 195 excitations doubles [1]).

Intervalle entre deux excitations. —	Nombre de réponses doubles en %. —
Moins de 0,5 sec.	4 %
0″.5 à 0″.6	37,5 %
0″.6 à 0″.7	72 %
0″.7 à 0″.8	75 %
0″.8 à 0″.9	93 %
0″.9 à 1″.0	100 %

L'intensité et la durée des excitations étaient des plus variables dans la série précédente de 500 excitations doubles. De ces deux facteurs, c'est la

(1) Ce tableau est directement comparable avec celui du réflexe palpébral (Congrès internat. d'ophtalm. Utrecht 1899) que je reproduis ici :

Intervalle entre deux excitations. —	Fréquence du réflexe double. —
0″.25 à 0″.5	0 %
0″.5 à 0″.75	34 %
0″.75 à 1″	66 %
1″ à 1″.25	100 %

N. B. Durée moyenne du mouvement réflexe + le temps réflexe = 0″4.

durée qui est le plus important, car la sommation des excitations joue un grand rôle dans l'évocation du degré d'excitabilité nécessaire de l'arc réflexe pour obtenir un effet positif.

Or, cette durée varia entre 0''.2 et 1''.2 comme valeurs extrêmes. Tantôt la première excitation était la plus longue, tantôt c'était la seconde. On chercha toujours dans une même série d'expériences, exécutées sur le même animal, à expérimenter à peu près toutes les combinaisons possibles.

Cela ressort du fait que dans la première série d'expériences, la durée moyenne des premières excitations fut de 0''.663, celles des secondes excitations de 0''.658. Il est nécessaire de tenir grand compte de ce point, car en raccourcissant fortement la seconde excitation, on augmente notablement le nombre des cas dans lesquels le second effet ne se produit pas et réciproquement. En raccourcissant au contraire la première excitation, on augmente les chances de rendre cette excitation inefficace et de ne voir se produire le réflexe qu'à la seconde excitation. Il est clair que ce résultat n'est possible que si l'intervalle n'est pas allongé outre mesure. Il en résulte qu'au dessus d'un intervalle de 2''.8, compté à partir du début de la première excitation, on n'observe plus d'effets de sommation dûs à la seconde excitation.

Si l'intervalle ne dépasse pas 2''.8, trois cas peuvent se présenter :

1° le cas ordinaire du réflexe double, se produisant dans 70 °/° des cas.

2° l'état réfractaire de l'arc réflexe vis-à-vis du second excitant.

3° la sommation des excitations, donnant lieu à un seul réflexe après la seconde excitation.

La manifestation de l'état réfractaire de l'arc réflexe vis-à-vis du second excitant, (les excitants supposés efficaces), est entièrement subordonnée à l'intervalle qui sépare les deux excitations.

Si l'intervalle descend en dessous de 0''.9, l'apparition du second reflexe devient incertaine : si l'intervalle dure 0''.65, les chances sont égales pour la production ou l'absence du second reflexe. En dessous de 0''.5, le second réflexe est, pratiquement parlant, toujours absent. Supposons la première excitation aussi brève que possible, par exemple d'une durée de 0''.15 à 0''.2 (plus brèves, les excitations restent sans effet) ; supposons également le temps réflexe aussi court que possible, par exemple 0''.1 à 0''.2, compté après le début de l'excitation faradique ; dans ce cas, la pause tout entière reste disponible pour l'exécution effective du mouvement réflexe. Nous prenons également cette

pause aussi courte que possible, donc 0″.2 à 0″.4 dans nos séries d'expériences. Il est clair, dans ces conditions, que la période bucco-pharyngienne sera terminée peu avant l'intervention du second excitant. Mais nous avons vu le second excitant devenir actif déjà dans la portion descendante de la courbe laryngienne. En soi-même, un second réflexe n'aurait donc nullement été une impossibilité. Si la statistique montre que ce second réflexe fait presque toujours défaut, cela doit être attribué à l'existence effective d'une phase réfractaire. Des considérations analogues sont applicables aux conditions diamétralement opposées, c'est-à-dire aux pauses très longues, coïncidant avec des excitations de très longue durée, dans certaines conditions particulières de l'excitabilité réflexe. L'inefficacité de la seconde excitation peut encore se montrer pour une durée de 3″.3 de l'ensemble du premier excitant et de la pause. Si nous supposons le temps réflexe le plus long et la plus grande durée du réflexe, par conséquent 0″.7 et 1″.6, il reste encore, en comptant à partir du début de l'excitation faradique, un excédant notable de temps, que nous pouvons certainement considérer comme phase réfractaire.

Il serait certes désirable de pouvoir fournir des preuves statistiques, au lieu du raisonnement précédent qui est basé sur l'étude de cas extrêmes. Je n'en possède pas les éléments. Une telle statistique ne devrait utiliser que des couples d'excitants à caractère *optimum*. Comme il n'est pas possible de déterminer cette qualité au moyen de l'appareil d'induction ordinaire, supposé constant pendant un certain temps, il faudra réserver cette étude à plus tard, et l'entreprendre au moyen de l'*inducteur sinusoïde*.

Quoi qu'il en soit, les cas extrêmes nous fournissent déjà la probabilité, tandis que les nombreux cas concrets démontrent directement la réalité de la période réfractaire. On ne peut la considérer comme due à un phénomène de fatigue proprement dit, car on la démontre le plus facilement au moyen de courants relativement peu intenses et d'excitants de courte durée.

Si nous pouvons considérer l'existence d'une phase réfractaire dans l'état d'excitabilité de l'arc réflexe, comme une particularité caractéristique, propre au réflexe de déglutition, et nullement comme un phénomène accidentel, nous avons à nous demander quelle est la cause de cette phase réfractaire. Nous nous sommes convaincus qu'il faut chercher cette cause dans la portion motrice de l'arc réflexe. Il est possible, en effet, en se servant

de la plaque du rhéotome, de faire agir le premier excitant sur le nerf laryngé supérieur droit, et le second excitant sur le nerf laryngé supérieur gauche, ou réciproquement. La phase réfractaire se montre tout aussi bien dans ces conditions, ce qui évidemment n'aurait pu être le cas, si les neurones du vague devaient être considérés comme le siège du processus qui sert de base à la phase réfractaire.

On ne peut non plus mettre en cause les cellules radiculaires motrices, car il résulte d'une recherche directe (d'ailleurs superflue) qu'une phase réfractaire du même ordre que la nôtre, fait absolument défaut au nerf hypoglosse en tant que nerf moteur de la langue. En procédant par exclusion il ne reste qu'à attribuer aux cellules intercalaires le rôle d'intermédiaire entre les voies centripètes de droite et de gauche d'une part, et les voies centrifuges segmentaires et bilatérales d'autre part. La coordination des mouvements isolés reste d'ailleurs intacte, car, pour autant que nous avons pu nous en assurer, nous avons constaté la présence de *tous* les mouvements, ou d'*aucun* de ceux qui constituent la période bucco-pharyngienne.

Si nous demandons à quelqu'un d'exécuter une série de mouvements de déglutition consécutifs, nous constatons qu'il éprouve une difficulté croissante à avaler. Les mouvements préparatoires prennent plus de temps, l'élévation et l'abaissement du larynx s'effectuent plus lentement, et après quelques déglutitions, le mouvement devient tout à fait inexécutable. Ordinairement on attribue cet insuccès final au défaut de salive. Il me semble bien plus probable de le rattacher au développement de la phase réfractaire, qui finit par devenir si longue, qu'il en résulte la suppression du mouvement. C'est précisément parce que cet allongement de la période réfractaire dépend des cellules intercalaires de l'arc réflexe, que nous avons l'impression de l'impuissance de nos efforts volontaires. On peut également expliquer quelques anomalies de la déglutition par l'absence de la phase réfractaire (crampe de déglutition) ou par son exagération (inhibition de la déglutition). Ceci nous conduit donc à une compréhension nouvelle de toute une série de phénomènes normaux et pathologiques et établit l'analogie avec nombre d'autres réflexes intermittents, dont le caractère discontinu dépend de l'existence d'une phase réfractaire. La durée normale de l'inexcitabilité temporaire d'une portion déterminée de l'arc réflexe sera dans chaque cas déterminée par la question de finalité, par conséquent par exemple par la durée normale du mouvement considéré. Mais l'apparition du phénomène de l'inexcitabilité elle-même est

indépendante du mouvement qui a précédé. Ceci prouve qu'il s'agit d'un mécanisme indépendant par lui-même. Tandis que nous démontrions par des excitations, portées alternativement à droite et à gauche, que l'inexcitabilité ne dépend pas de l'organe réceptif, il suit des considérations précédentes, qu'on doit également la séparer de l'organe moteur.

Résumé.

L'auteur étudie, au moyen de la méthode graphique, les mouvements réflexes de déglutition de la période bucco-pharyngienne (soulèvement oral du larynx enregistré par un *recorder* à transmission aérienne) qui se produisent chez le chat narcotisé, sous l'influence de l'excitation faradique (durée *minima* efficace : 0''.15 à 0''.2) du nerf laryngé supérieur. Le temps latent varie entre 0''.1 0.''7 ; la durée de la période bucco-pharyngienne est aussi des plus variables : 0''.4 à 0''.7 pour les premiers mouvements d'une série.

Une excitation prolongée du laryngé, ou une série de groupes d'excitations, espacées suffisamment, provoquent des séries de déglutitions réflexes qui vont en s'espaçant et en s'allongeant de plus en plus. Chaque déglutition réflexe est suivie d'une *phase réfractaire,* pendant laquelle une seconde excitation reste sans effet, et dont la durée peut dépasser celle d'un mouvement complet de déglutition. Pour que deux excitations successives produisent deux effets réflexes de déglutition, il faut donc qu'elles soient séparées par un certain intervalle. On est sûr des deux effets positifs, lorsque les débuts des deux excitations sont séparés par un intervalle d'au moins 3'' ou lorsqu'il s'écoule au moins 1' entre la fin de la 1re excitation et le début de la seconde. Entre 3'' et 0''.5, les effets sont incertains : tantôt deux déglutitions, tantôt une seule (1). En dessous de 0''.5, il n'y a jamais qu'une seule déglutition, la première excitation produisant seule un effet (Voir dans l'original les nombreux résultats numériques).

La phase réfractaire se montre encore lorsque les deux excitations

(1) Il peut arriver qu'avec deux excitations rapprochées, la seconde seule donne lieu à un réflexe. Dans ce cas, la première excitation est insuffisante et l'effet positif qui suit la seconde excitation est un cas de sommation des excitations.



atteignent chacune un laryngé différent (droit ou gauche). Elle ne dépend donc pas de l'organe réceptif, mais répond probablement à une propriété des cellules intercalées entre les neurones du vague et les cellules radiculaires de l'hypoglosse.

La phase réfractaire du réflexe de déglutition est l'analogue de celle que l'auteur a décrit avec L.-J. Lans pour le réflexe palpébral. Son existence nous explique une série de faits pathologiques ou physiologiques, notamment la difficulté d'exécuter à vide une série de déglutitions successives.

|612.28| |Q 6165|

APNÉE PAR INJECTION INTRA-VEINEUSE DE SOUDE CHEZ LE CHIEN ET LE LAPIN,

PAR A. HOUGARDY.

(Institut de physiologie. Université de Liège.)

§ I. — HISTORIQUE.

Une ventilation exagérée des poumons par la respiration artificielle pratiquée énergiquement, amène assez rapidement la cessation des mouvements respiratoires chez les mammifères. ROSENTHAL (1) expliquait cette *Apnée*, comme il l'appela, par une suroxygénation du sang qui baigne les centres respiratoires de la moelle allongée. Cette *Théorie chimique* de l'*Apnée* fut attaquée de différents côtés (2). HOPPE-SEYLER considéra l'augmentation de tension de l'oxygène dans le sang artériel des animaux apnéiques, comme insuffisante pour expliquer la suspension des mouvements respiratoires : il attribua l'*Apnée* à la fatigue des muscles de la respiration, résultant des violences auxquelles la respiration artificielle les a soumis. Cette hypothèse fut démontrée inexacte par les expériences de BIELETZKY (3). Cet expérimentateur réussit à réaliser l'*Apnée* chez les oiseaux par une insufflation pulmonaire continue, n'intéressant pas les muscles respiratoires.

D'autre part, les partisans de la *Théorie nerveuse* de l'*Apnée* (par inhibition réflexe des centres respiratoires), signalaient l'impossibilité de produire l'*Apnée* après section des pneumogastriques (4). Bientôt on démontra que la section des deux pneumogastriques rend simplement plus difficile, mais non

(1) ROSENTHAL. *Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum Nervus vagus*, Berlin, 1862, et Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865, 200.

(2) P. HERING. *Einige Untersuchungen über die Zusammensetzung der Blutgase während der Apnoë.* Dissertation. Dorpat, 1867.

F. HOPPE-SEYLER. *Ueber die Ursache der Athembewegungen.* Zeits. f. physiol. Chemie, 1879, III, 105-111.

AUG. EWALD. Zur *Kenntniss der Apnoë.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1868, VII, 575-581.

(3) N. F. BIELETZKY. *Zur Frage über die Ursache der Apnoë.* Biol. Centralbl. 1882, I, 743-746.

(4) Voir les travaux de BROWN-SÉQUARD, MOSSO, MARCKWALD, etc.

impossible, la suspension de la respiration par la ventilation pulmonaire (1). En 1885, MIESCHER-RÜSCH (2) mit en évidence le rôle prépondérant de CO^2 contenu dans le sang, comme excitant du centre respiratoire bulbaire, et comme régulateur des mouvements de la respiration.

Par son expérience de la *Circulation céphalique croisée*, LÉON FREDERICQ (3) démontra la possibilité de produire l'*Apnée* par une action purement chimique, la surartérialisation du sang qui circule dans la tête. Il montra que le facteur prépondérant est ici, non l'augmentation de la tension de l'oxygène, mais la diminution de tension de CO^2 du sang artériel (expériences avec l'*Aérotonomètre*). Il fut conduit à chercher à provoquer l'*Apnée*, en diminuant la tension de CO^2 du sang, par une injection intraveineuse de soude, substance capable de fixer CO^2, et de diminuer par conséquent la tension de ce gaz dans le sang. Mais les expériences ne répondirent pas à son attente.

Il me proposa de reprendre ces expériences, et d'étudier en même temps, d'une façon générale, l'action physiologique des injections alcalines. Je ne relaterai dans le présent travail que les résultats des expériences se rapportant à la question de l'*Apnée*. Ces expériences ont pleinement confirmé la théorie qui attribue la production de l'*Apnée* à une diminution de tension de CO^2 du sang.

§ 2. - L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE SOUDE CAUSTIQUE OU DE CARBONATE NEUTRE DE SODIUM OU D'EAU DE CHAUX (SUBSTANCES CAPABLES DE FIXER CO^2) PRODUIT L'APNÉE.

Un chien de taille moyenne, anesthésié par injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine (à raison d'un centigramme par kilogr. d'animal) et inhalation de chloroforme, si c'est nécessaire pour l'anesthésie, reçoit dans le bout central de la veine crurale, une injection d'une solution diluée de soude (1 vol. de sol. de soude normale — contenant 40 gr. par litre — pour 4 vol. de sol. de chlorure de sodium à 1 °/₀). Le liquide est contenu dans

(1) GAD. *Die Regulirung der normalen Athmung.* Arch. f. Physiol. 1880, 28.
(2) F. MIESCHER-RÜSCH. *Bemerkungen zur Lehre von den Athembewegungen.* Arch. f Physiol. 1885, 355-380.
(3) LÉON FREDERICQ. *Ueber die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Peptonblut bei Erhöhung derselben in der eingeathmeten Luft* Centrabl. f. Physiol. 1894, VIII, 34-36. *Sur la circulation céphalique croisée, ou échange de sang carotidien entre deux animaux.* Trav. labor. Liége, 1889-1890, III, 1-4. *Sur la cause de l'Apnée.* Trav. labor, Liége, 1901, VI, 99-114.

une burette graduée reliée à la canule veineuse ; il s'écoule par son propre poids avec une vitesse que l'on règle en entrouvrant plus ou moins le robinet de la burette.

On prend un tracé de la pression carotidienne au moyen du manomètre à mercure de LUDWIG relié à une canule FRANÇOIS-FRANCK. La respiration thoracique est enregistrée au moyen du pneumographe de KNOLL relié à un tambour à levier de MAREY. Les tracés sont recueillis sur le papier sans fin du grand enregistreur de HERING.

Dans ces conditions, une injection de soude faite lentement, ne produit aucun phénomène respiratoire ou circulatoire, même si elle est prolongée pendant un temps très long. Une injection un peu plus rapide fait baisser la pression artérielle : en même temps, les mouvements respiratoires deviennent plus superficiels et s'espacent davantage. Une injection encore plus rapide produit l'*Apnée* complète et typique : suspension des mouvements respiratoires, repos du thorax avec relâchement du diaphragme, baisse de la pression sanguine avec accélération des pulsations cardiaques, et suppression des ondulations respiratoires de cette pression. (Voir fig. 1).

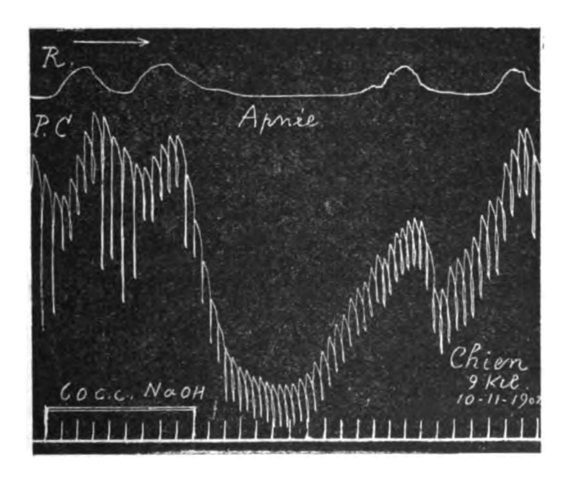


FIG. 1. — *Apnée* par injection de 60 c. c. de soude (1/5 normale) en 9 secondes, dans la veine crurale d'un chien de 9 kilog. R, Tracé respiratoire (la plume monte à l'inspiration) du pneumographe de KNOLL; P. C. Pression carotidienne enregistrée par le manomètre à mercure. Secondes.

Le phénomène dure un temps plus ou moins long ; puis la pression sanguine se relève, la respiration reprend et imprime à nouveau les oscillations caractéristiques sur le tracé du manomètre carotidien. Parfois l'*Apnée* est

précédée d'une ou de plusieurs inspirations profondes, ce qui rend dans ce cas l'expérience moins démonstrative au point de vue de la théorie de l'*Apnée*. La figure 2 nous en donne un exemple.

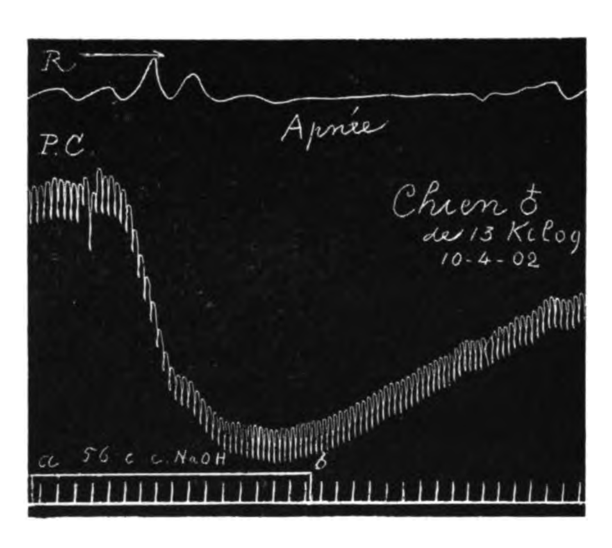


Fig. 2. — *Apnée* par injection de 56 c. c. de soude (1/8 normale) en 15 secondes environ, dans la Veine jugulaire d'un chien mâle de 13 kilog. R., Respiration enregistrée par le pneumographe de Knoll ; P. C. Pression carotidienne enregistrée par le manomètre à mercure. Secondes. De *a* en *b*, injection.

Une fois qu'on a déterminé la quantité de soude à injecter en un temps donné pour produire la suspension de la respiration, on peut provoquer celle-ci un nombre indéterminé de fois sur le même animal.

Il est à remarquer toutefois que pour une même quantité de soude injectée avec la même vitesse chez le même animal, la durée de l'*Apnée* et la rapidité avec laquelle elle s'établit peuvent varier dans des limites assez étendues. Cela tient sans aucun doute à ce que chez le chien, la tension de CO^2 du sang varie elle-même dans des limites plus ou moins larges d'un moment à l'autre ; il se peut aussi que la vitesse du courant sanguin ne soit pas la même pendant toute la durée de l'expérience.

Si chez le même animal, on pousse la même quantité de solution en un temps plus long, c'est-à-dire avec plus de lenteur, on observera seulement la tendance à l'*Apnée*. Au contraire, l'injection est-elle à la fois très rapide et très copieuse, on observera encore de l'*Apnée*, mais cette *Apnée* sera précédée d'un accès d'excitation dyspnéique des centres respiratoires, avec chute concomitante de la pression artérielle.

Les faits précédemment exposés s'expliquent tout naturellement dans la théorie chimique, qui attribue la production de l'*Apnée* à la diminution de tension de CO^2 du sang. Ainsi les injections très lentes d'alcali sont impuissantes à produire l'*Apnée*, parce que l'organisme fabrique, dans le même temps, une quantité de CO^2 supérieure à celle qui est nécessaire pour neutraliser l'alcali, et qu'il n'y a donc pas diminution notable de tension de CO^2. Si la vitesse d'introduction de la soude est plus considérable, la neutralisation par CO^2 est incomplète : l'excitant (CO^2 libre ou à l'état de bicarbonate) fait défaut et la respiration se suspend. Dans le cas d'une injection très rapide, on peut admettre qu'une certaine quantité de soude libre, caustique, arrive au bulbe sans avoir été modifiée, d'où phénomènes d'excitation.

Il était intéressant de rechercher si d'autres substances capables de fixer CO^2 détermineraient également la production de l'*Apnée*. Dans le but d'éclaircir ce point, on injecta successivement à des chiens, par la veine crurale, de la solution physiologique pure (NaCl. 0,9 à 1 °/o) et de la solution $^1/_5$ normale de $NaHCO^3$. Ces deux substances sont incapables de fixer CO^2. On injecte ensuite la même quantité d'une solution $^1/_5$ normale de Na^2CO^3 qui présente, comme la soude, des affinités énergiques pour CO^2. Enfin, pour s'assurer que l'animal réagit normalement, on fait également une injection de solution $^1/_5$ normale de soude. Les solutions indifférentes au point de vue de CO^2 (NaCl et $NaHCO^3$) ne modifient ni le rythme respiratoire, ni le tracé circulatoire. Les solutions actives (Na^2CO^3, NaOH) produisent l'*Apnée*. En ce qui concerne les solutions de $NaHCO^3$, il faut avoir soin d'opérer avec un produit absolument pur, exempt de Na^2CO^3. Les effets obtenus par les injections de carbonate neutre de soude (Na^2CO^3) sont notablement inférieurs à ceux que produit la soude (NaOH), toutes choses égales d'ailleurs.

L'eau de chaux administrée en injections intra-veineuses produit également l'*Apnée*.

Les mêmes expériences furent répétées avec des résultats identiques sur des chiens à pneumogastriques coupés. Les fibres centripètes contenues dans le tronc de ces nerfs n'interviennent donc pas dans la production de cette *Apnée*.

§ 3. — Les injections de soude et de carbonate neutre de sodium dans l'aorte abdominale, produisent l'apnée moins facilement que les injections intra-veineuses.

Une sonde est introduite dans le bout cardiaque de la carotide droite et poussée jusque dans l'aorte abdominale, ce dont il est facile de se rendre compte en mesurant la longueur de la sonde avant de commencer la manœuvre. La situation de l'instrument est d'ailleurs vérifiée par l'autopsie. On se sert d'une seringue graduée, d'assez grande capacité pour pousser la solution de soude ou de carbonate neutre dans l'aorte. On constate que des doses qui produisent l'*Apnée* complète par la voie intra-veineuse, sont entièrement inefficaces quand on les injecte par l'aorte abdominale. Pour obtenir l'*Apnée*, il faut une quantité de solution beaucoup plus élevée (100 c. c. par ex. au lieu de 50). Si l'introduction du liquide est très rapide, on peut observer également de l'excitation respiratoire.

Ici aussi, la section des pneumogastriques n'influence pas les résultats.

Si la cause de l'*Apnée* devait être cherchée dans une irritation de l'endothélium vasculaire, agissant par voie réflexe sur les centres respiratoires, il semble que ce réflexe devrait se produire avec la même facilité, qu'il s'agisse d'injection intra-aortique, ou d'injection intra-veineuse et il ne devrait pas être nécessaire d'augmenter la dose d'alcali quand il s'agit d'injections aortiques. Il est plus rationnel d'admettre que la cause de l'augmentation de la dose d'alcali à injecter réside dans le trajet plus long du liquide à travers le corps en cas d'injection dans l'aorte. Le parcours étant plus long, la quantité de CO^2 rencontrée par l'alcali est plus considérable : si la dose d'alcali est faible, CO^2 se neutralise moins complètement avant d'arriver aux centres respiratoires et l'*Apnée* ne se produit plus.

§ 4. — La soude mise directement en contact avec les centres respiratoires bulbaires produit l'excitation de ces centres.

Nous avons précédemment attribué la dyspnée qui se produit parfois au cours d'injections intra-veineuses trop rapides de soude, à l'irritation directe des centres respiratoires par le contact de soude non modifiée. Cette hypothèse devait être vérifiée, d'autant plus que l'on pouvait être tenté d'expliquer l'*Apnée* par action caustique directe de Na OH sur le tissu nerveux.

C'est dans ce but que les chiens ont été soumis à des injections de soude

vers les centres nerveux. Ces injections sont faites à l'aide d'une seringue de PRAVAZ de 5 c. c. dont l'aiguille est piquée à travers la paroi d'une carotide, de manière que la pointe faisant saillie dans la lumière du vaisseau, soit dirigée vers la tête de l'animal. La circulation n'est pas interrompue dans l'artère qui contient l'aiguille. La quantité à introduire de cette façon doit être très faible, sinon on risque de tuer l'animal d'une façon foudroyante.

Sous l'influence de ces injections, on observe la production d'un accès de dyspnée avec hausse de la pression artérielle. La section des pneumogastriques ne modifie pas le phénomène.

Si l'injection faite vers les centres est plus importante, on observe l'arrêt complet de la respiration et du cœur ; la pression tombe fort bas ; puis au bout de quelques secondes, le cœur se remet à battre et la respiration se rétablit. Il y a ici paralysie passagère du centre respiratoire avec exagération du tonus d'arrêt des pneumogastriques. En effet, la section de ces nerfs supprime l'arrêt du cœur.

L'*Apnée* n'est donc pas due à une action caustique directe de NaOH ou de Na^2CO^3 sur les centres respiratoires.

Toutes ces expériences peuvent être répétées chez le lapin avec des résultats analogues.

§ 5. — L'Aérotonomètre indique une diminution de tension de CO^2 dans le sang du chien, sous l'influence d'injections intra-veineuses de soude.

Un chien anesthésié, comme il a été dit précédemment, est préparé de la façon suivante. On isole d'un côté la veine et l'artère crurales. La veine reçoit une canule droite reliée à la burette graduée qui contient la solution anticoagulante, puis la solution de soude à injecter. L'artère est mise en rapport avec le manomètre à mercure inscripteur. La carotide et la jugulaire externe d'un côté sont également préparées : on y place des canules droites qui feront communiquer l'artère avec l'orifice d'entrée de l'*Aérotonomètre* de LÉON FREDERICQ [1], la veine avec l'orifice de sortie de cet appareil. Il faut faire une hémostase très soignée à cause de la nécessité de maintenir le sang incoagulable pendant toute la durée des expériences.

Comme agent anticoagulant, nous avons employé l'extrait aqueux de têtes

[1] LÉON FREDERICQ. *Sur la tension des gaz du sang artériel et la théorie des échanges gazeux de la respiration pulmonaire.* Trav. lab. Liége, 1893-95, V. p. 43-56. (Voir p. 49).



de sangsues [1] à raison de quatre têtes par kilogr. d'animal. L'extrait additionné d'une quantité suffisante de solution physiologique, est introduit dans la burette à une température de + 40° environ ; puis on l'injecte assez rapidement dans la veine crurale. Lorsque la baisse de pression consécutive à l'injection a eu le temps de se dissiper, on fait entrer le sang artériel de la carotide dans l'aérotonomètre et on l'y laisse circuler pendant vingt à vingt-cinq minutes, temps reconnu suffisant pour que l'équilibre de tension entre CO^2 du sang et CO^2 de l'atmosphère de l'aérotonomètre soit pleinement atteint. Pendant toute l'expérience, on maintient la température du sang dans l'aérotonomètre à + 40° environ par un manchon d'eau chaude.

La première détermination de tension de CO^2 est toujours faite avant toute injection de soude, c'est-à-dire sur l'animal normal ; la seconde détermination de tension de CO^2 se fait pendant l'injection de soude ; la troisième après un petit intervalle, c'est-à-dire sur un animal normal : la quatrième, de nouveau pendant une injection de soude. On inscrit la respiration de l'animal au moyen du pneumographe. Le dosage de CO^2 de l'atmosphère de l'aérotonomètre se fait au moyen de burettes de Hempel, à robinet.

Voici les résultats des trois séries d'expériences. Les chiffres indiquent chaque fois, en fractions d'atmosphère, la tension de CO^2 dans le sang artériel de l'animal.

Chien I.

a) 5.4 % de CO^2 animal normal.
b) 4.9 % „ pendant une injection très lente de soude.
c) 5.27 % „ animal normal.
d) 3.31 % „ injection rapide de soude, ralentissement des mouvements respiratoires (tendance à l'*Apnée*).

Chien II.

a) 4.13 % de CO^2 animal normal.
b) 3.03 % „ injection assez rapide de soude.
c) 4.21 % „ animal normal.
d) 3.33 % „ injection assez rapide de soude.

(1) Voir pour le procédé employé : Auguste Ledoux. ***Recherches comparatives sur les substances principales qui suspendent la coagulation du sang.*** Trav. lab. Liége, 1893-95, V. 1-41 (Voir p. 6).

Chien III.

a) 3.49 °/₀ de CO^2 animal normal.
b) 2.57 °/₀ „ injection de soude.

L'injection de soude a donc dans chaque expérience abaissé la tension de CO^2 du sang. Comme l'expérience devait être prolongée pendant vingt minutes chaque fois, on ne pouvait songer à injecter des doses massives de soude amenant l'*Apnée* complète. Il y a eu seulement ralentissement de la respiration.

Résumé.

L'auteur fait un bref résumé des théories nerveuse et chimiques (*a*, augmentation de tension de O^2 du sang; *b*, diminution de tension de CO^2 du sang), destinées à expliquer l'*Apnée*. Si l'*Apnée* est due à une diminution de tension de CO^2 du sang, comme le veut la variante de la théorie chimique défendue par Léon Fredericq, on doit pouvoir obtenir l'*Apnée* par l'injection dans le sang de toutes les substances capables de se combiner à CO^2. C'est en effet ce que l'auteur a reconnu : la soude (NaOH), le carbonate neutre de sodium (Na^2CO^3), l'eau de chaux injectées dans la veine crurale, en quantité convenable, produisent une *Apnée* manifeste, chez le chien et chez le lapin (également après section des pneumogastriques). Il rencontre quelques objections que l'on pourrait être tenté de faire à cette théorie, et termine en montrant, par des déterminations faites au moyen de l'*Aérotonomètre*, que l'injection intra-veineuse de soude produit réellement une diminution de la tension de CO^2 du sang artériel.

[612.339] [Q 7060]

LE BALAYAGE DE LA CAVITÉ PÉRITONÉALE PAR L'ÉPIPLOON (Étude expérimentale),

PAR FERNAND HEGER.

(Institut Solvay. Bruxelles.)

L'INTERVENTION de l'*Epiploon* dans la défense du péritoine et dans l'élimination des corps étrangers introduits à l'intérieur du ventre, est aujourd'hui bien connue; mais le mécanisme par lequel cette intervention se réalise est encore obscur : on sait que l'*Epiploon* n'est pas mobile par lui-même et cependant on constate qu'il se déplace en tous sens; non seulement on le voit couvrir les plaies de l'uretère et de la vessie (CORNIL) aussi bien que les pertes de substance du foie (CORNIL et RABOT), mais on constate qu'il englobe les reins ou la rate après ligature de ces organes (DE RENZI) et qu'il parvient même à passer à travers les plaies du diaphragme (MILIAN).

Les conclusions auxquelles MILIAN est arrivé dans son intéressante étude sur la mobilité de l'*Epiploon*, étude à laquelle j'emprunte le mot " *balayage* „ de la cavité péritonéale, laissent dans l'ombre l'origine de cette remarquable mobilité. L'*Epiploon* est mobile, dit MILIAN, mais " l'agent de cette mobilité est impossible à déterminer „ ; elle s'exerce avec une sorte d'intelligence (CORNIL), elle est analogue à celle des leucocytes, et l'on peut dire qu'il y a une *Chimiotaxie* de l'*Epiploon* comme il y a une Chimiotaxie du leucocyte (1).

Les expériences que j'ai faites sur ce sujet contribueront peut-être à expliquer la mobilité de l'*Epiploon* et à compléter, à différents points de vue, ce qui a été dit jusqu'aujourd'hui des fonctions de cet organe; je me propose de résumer brièvement ici mes expériences en m'en référant pour le détail des procès-verbaux, au mémoire que j'ai adressé sur ce sujet à la *Société royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles* (2).

(1) G. MILIAN. *La mobilité défensive de l'épiploon*. Gazette des Hôpitaux, 1er juillet 1899.

(2) *Contribution à l'étude expérimentale des fonctions du grand épiploon*. Proc. verb. de la Société des sc. méd. et nat. de Bruxelles, séance du 4 janvier 1904 et Annales de la même Société.



Milian a essayé, en ouvrant l'abdomen d'un cobaye, de suivre, à ciel ouvert, les déplacements de la membrane épiploïque; par ce procédé, il n'est arrivé à aucun résultat; cela se comprend: toutes les conditions de la statique des organes abdominaux étaient troublées par le fait de la *Laparotomie* et de l'exposition des viscères à l'air libre.

En étudiant les effets de l'ouverture du ventre, chez un chien normal et non morphiné, on constate qu'il suffit d'une piqûre ou d'une petite incision pour provoquer l'accélération très marquée des mouvements respiratoires; or, dès que les mouvements respiratoires s'accélèrent, l'*Epiploon* est refoulé et fait hernie par la plaie; si on réduit la hernie en faisant rentrer l'*Epiploon* dans la cavité abdominale, il ne s'y maintient que pour autant que le rythme respiratoire soit redevenu normal.

Cette dépendance entre les déplacements épiploïques et l'exagération des excursions du diaphragme peut être expérimentalement démontrée par différents procédés: à l'ouverture du ventre, chez un chien curarisé, que la respiration artificielle soit lente et profonde ou superficielle et fréquente, la hernie de l'*Epiploon* n'a jamais de tendance à se produire; elle ne s'observe pas davantage chez un chien morphiné, pourvu que la dose de morphine soit suffisante pour empêcher l'accélération de la respiration.

Lors donc que l'organisme se trouve, par un artifice d'expérience tel que la *morphinisation* ou la *curarisation*, privé de certains de ses moyens de défense, lorsque la réaction convulsive que détermine une plaie abdominale ne peut pas se produire, la hernie de l'*Epiploon* ne concourt plus à l'occlusion de la cavité.

Ces particularités rattachent la mobilité de l'épiploon à celle du diaphragme; dans la série animale, le développement de l'épiploon paraît d'ailleurs être en rapport avec celui du diaphragme.

" Il est important de remarquer, dit Eccles, que l'on trouve l'épiploon
" développé au maximum chez les mammifères, et que cela est nécessaire-
" ment associé avec le diaphragme. Ce muscle, durant les mouvements
" respiratoires, comprimant jusqu'à un certain degré les viscères abdomi-
" naux, il est possible qu'il y ait une relation entre ces mouvements et le
" développement plus accusé de l'épiploon. "

Mais une autre question se pose : le mode d'insertion du feuillet ventral de l'*Epiploon* à la grande courbure de l'estomac, rattache évidemment toutes les manifestations de sa mobilité à celles de l'estomac lui-même; nous avons

essayé d'observer et même d'inscrire les déplacements du feuillet ventral de l'*Epiploon* dans leurs rapports avec des mouvements rapides de l'estomac, mouvements provoqués par électrisation de cet organe. Mais il nous a paru inutile de continuer ces expériences. Les contractions de l'estomac provoquées par l'électricité sont énergiques et déchirent trop facilement un *Epiploon* dont la masse est maintenue en rapport avec un appareil graphique.

De plus, il apparaît clairement et sans le secours d'aucun appareil, que les mouvements de l'estomac n'interviennent ici que très secondairement; la distension de l'estomac concourt évidemment à abaisser l'*Epiploon*, et si celui-ci pénètre si facilement dans une hernie crurale ou scrotale, c'est certainement grâce à cet abaissement, qui ne s'expliquerait guère sans un certain degré de dilatation gastrique; mais dans le cas de plaie perforante, c'est au jeu du diaphragme que la hernie épiploïque est due. L'estomac n'intervient que passivement, parce qu'il est refoulé par l'abaissement du diaphragme, en même temps que les intestins.

Remarquons qu'il n'est même pas nécessaire qu'il y ait plaie de l'abdomen pour mettre en jeu le mécanisme défensif dont nous venons d'indiquer l'existence : on sait, en effet, que toute excitation de la surface du péritoine retentit aussitôt sur le rythme de la respiration; une électrisation de la surface séreuse du côlon modifie la respiration et le pouls très promptement, alors qu'une électrisation de la surface muqueuse de l'iléon ne produit pas le même effet. Toute cause d'excitation localisée dans le péritoine, détermine une exagération du jeu du diaphragme, et promène par conséquent la *Mappa ventriculi*, la loque épiploïque, sur les surfaces irritées. On comprend l'importance de ce fait comme point de départ de l'établissement des adhérences et aussi comme protection à divers points de vue dans la défense du péritoine.

J'arrive maintenant à la démonstration relative au balayage de la cavité abdominale.

L'introduction aseptique de noir de fumée dans la cavité abdominale d'un chien, faite par injections multiples, de manière à répandre la substance dans toute l'étendue de la cavité, détermine une auto-injection bien visible de l'*Epiploon*; celui-ci apparaît strié de lignes noires, alors que le péritoine pariétal et le mésentère ne s'injectent qu'en quelques points.

L'expérience est facile à faire : au moyen d'une seringue de Pravaz, on injecte dans la cavité abdominale un mélange intime de solution physiologique tiède et de noir de fumée; on peut aussi se servir de charbon de bois pulvérisé, mais plus les particules sont ténues, mieux l'expérience réussit.

Il faut multiplier les injections, de manière à être certain que la substance est répandue dans tous les points de la cavité abdominale, et à éviter que la masse ne détermine une trop vive irritation en un point du péritoine, ce qui modifierait le processus.

La planche I montre le résultat obtenu en faisant six injections de noir de fumée dans le ventre d'un chien. L'autopsie a été pratiquée 90 heures après le moment où les injections avaient été faites; il avait été injecté en tout 1 gramme de noir de fumée. Il n'y avait aucune trace de péritonite.

Le contraste entre l'aspect lisse de la surface intestinale et de la surface du mésentère d'une part et l'aspect de l'*Epiploon* d'autre part, démontre bien le fait du *balayage*. Les grains de noir de fumée ont pénétré dans les lymphatiques des lames épiploïques; ils ont été phagocytés en grand nombre, et l'on aperçoit leurs traînées jusque dans les lymphatiques de la paroi gastrique. Au contraire, les vaisseaux du mésentère ne contiennent presqu'aucune particule de charbon, et la comparaison ne laisse pas de doute sur l'existence d'une localisation. Les choses se passent de la même manière si l'on introduit dans l'abdomen d'autres poudres inertes, formées de petits grains; et naturellement le phénomène apparaît d'autant plus évident que la poudre est plus colorée : après injection de cinabre, l'épiploon est très élégamment injecté de rouge, absolument comme il est injecté en noir après injection de charbon; les poudres blanches (chlorure de plomb, sous-nitrate de bismuth) donnent un résultat tout aussi réel mais beaucoup moins visible.

Si au lieu de recourir à l'emploi de poudres formées de grains arrondis, on injecte une poudre irritante comme la limaille de fer, les conséquences de l'injection sont plus graves; en même temps elles deviennent encore plus intéressantes au point de vue de l'étude des mouvements de l'épiploon. Les planches II et III nous montrent le résultat obtenu à la suite de l'injection de 2 grammes de limaille aseptisée, dans l'abdomen d'un cobaye de 600 grammes. L'injection ayant été faite le 24 juin, l'animal a présenté le même jour des symptômes de grand malaise, avec accélération respiratoire; par l'examen *radiographique* dont le résultat est indiqué par la phototypie (Planche III) on constate que la limaille de fer donne une opacité bien marquée; cet examen radiographique a été fait un peu avant la mort, survenue à la 90e heure après l'injection. L'autopsie, dont le résultat est donné par la photographie (Planche II) montre que la limaille est entièrement localisée dans l'*Epiploon*; celui-ci est tordu, ramassé sur lui-même; il forme une large bride étendue

de la région pylorique où ses insertions ne se sont pas détruites, jusqu'à la paroi abdominale antérieure, à laquelle il s'est fortement attaché dans la région hypogastrique. Dans toute l'étendue de cette paroi, et surtout dans cette région, la surface est rugueuse, parsemée de particules de fer; on voit qu'il s'est fait une sorte de raclage du péritoine contre l'*Epiploon* chargé de limaille de fer.

Les anses intestinales ont leur aspect normal, sauf trois d'entre elles, qui ont contracté des adhérences molles avec l'*Epiploon*.

La constatation la plus intéressante qui soit à faire dans cette expérience est le fait de la déchirure épiploïque; elle est presque totale : les insertions au ras de la grande courbure de l'estomac, se trouvent réduites à une bride qui persiste au voisinage du pylore et qui est si fragile, qu'elle se serait brisée sans doute si l'animal avait survécu plus longtemps.

Cette déchirure s'est produite sans grande hémorragie; elle semble bien avoir été graduelle, et s'explique, à notre avis, par un mécanisme très simple: aussitôt après l'injection, l'*Epiploon* s'est chargé de limaille de fer, il est devenu pesant et, par ce fait, a tiraillé ses insertions gastriques: mais le frottement de l'*Epiploon* contre la paroi abdominale antérieure a irrité le péritoine de cette région; il produit de la douleur, de l'accélération respiratoire et, par suite, une irritation plus vive encore et finalement les adhérences constatées à l'autopsie. Celles-ci une fois établies, l'*Epiploon* s'est graduellement déchiré par le fait des tractions opposées, exercées sur ses extrémités par le diaphragme d'une part, et par les muscles de l'abdomen d'autre part.

L'injection de poudres métalliques dans l'abdomen permet d'intéressantes constatations ; en injectant du *sous-nitrate de bismuth* dans la cavité péritonéale d'un cobaye, de manière à saupoudrer largement tous les viscères, on peut, grâce à des examens fluoroscopiques successifs, s'assurer d'abord que la poudre injectée s'est uniformément répartie dans les interstices que laissent entre elles les anses de l'intestin, puis constater " *de visu* „ la localisation progressive de la poudre dans l'*Epiploon*. La planche IV représente une radiographie obtenue dix minutes après l'injection de 2 grammes de bismuth dans le ventre d'un cobaye ; la planche V montre l'aspect obtenu après 48 heures ; les traînées diffuses, si visibles dans la première radiographie, ont entièrement disparu, et les particules métalliques sont agglomérées dans l'*Epiploon* où elles forment une masse opaque : le processus du *balayage* par l'*Epiploon* peut ainsi, grâce à l'emploi des *rayons* Röntgen, être étudié sur l'animal vivant.

Nous avons employé cette méthode dans plusieurs séries d'expériences faites :

1° sur des animaux adultes (cobayes, lapins) dont l'*Epiploon* est développé.

2° sur des animaux également adultes, appartenant à ces mêmes espèces, mais dont l'*Epiploon* avait été réséqué quelque temps avant l'injection.

3° sur des cobayes et des lapins très jeunes, dont, par le fait même de leur âge, l'*Epiploon* est très réduit.

4° sur des animaux tels que grenouilles et poissons, n'ayant ni diaphragme ni *Epiploon*.

En l'absence de l'*Epiploon*, les particules injectées dans l'abdomen restent disséminées à la surface de tous les organes. Les planches VI et VII montrent des radiographies obtenues chez la grenouille, après introduction de *fer porphyrisé*; on voit qu'au bout de 48 heures, la limaille est arrivée jusqu'au sommet des poumons ; bien loin de se localiser sur un organe quelconque, elle s'est donc disséminée de plus en plus.

Il en est de même chez un jeune lapin : la radiographie faite 48 heures après injection de limaille de fer, montre bien que l'*Epiploon* rudimentaire n'a pas accaparé les particules qui sont éparses dans la cavité (Voir Planche VIII).

Les planches IX et X mettent en évidence les légers déplacements que subissent des plombs de chasse introduits dans l'abdomen des poissons ; trois plombs ont été mis dans chacun des poissons ; les radiographies prises soit après 15 heures, soit après 90 heures, démontrent l'absence de toute localisation ; même après un séjour d'une semaine dans la cavité abdominale, ces plombs n'étaient pas enkystés.

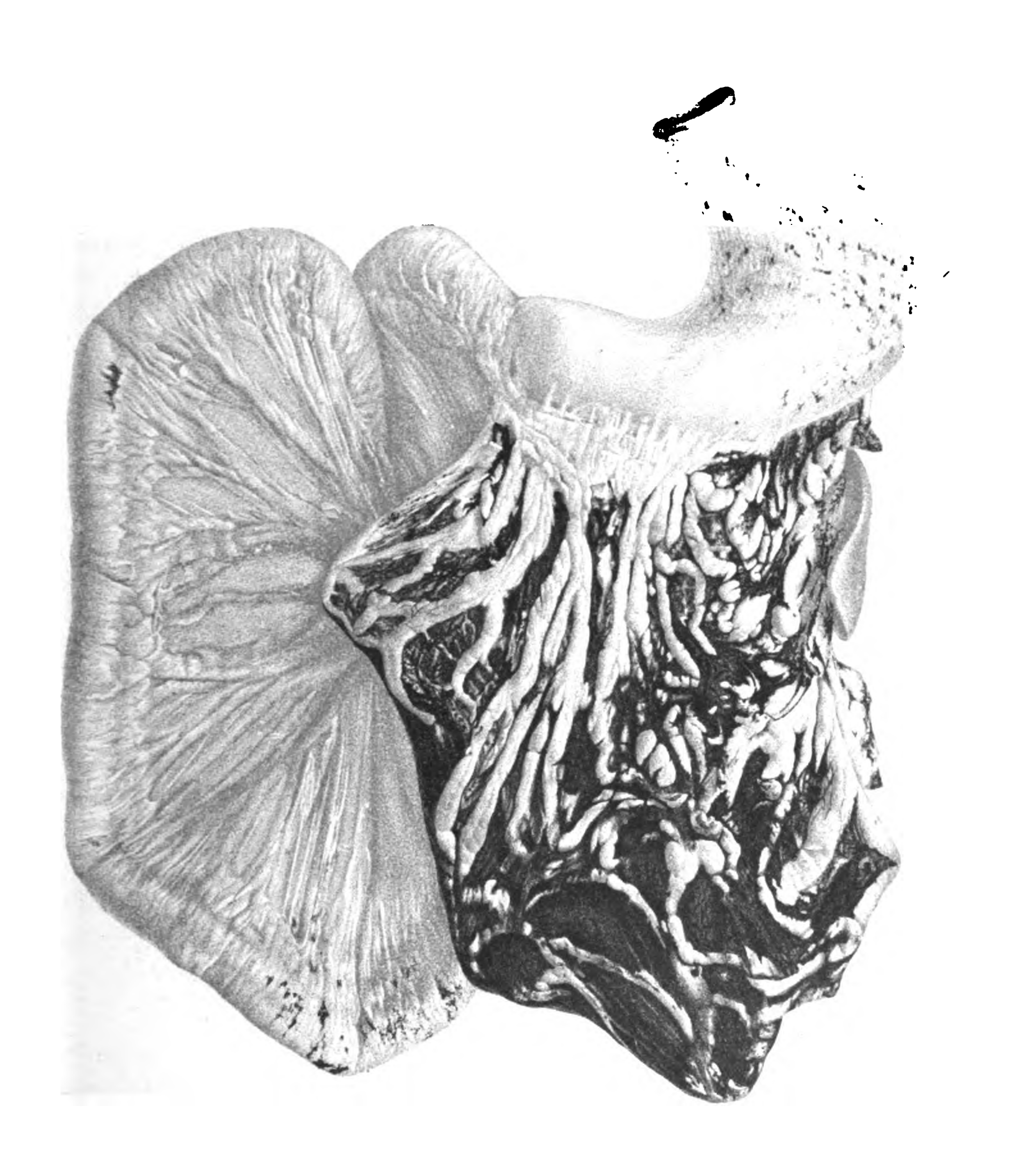
J'ai étudié ensuite, par la même méthode, les phases de l'*enkystement* des corps étrangers plus volumineux que ceux au moyen desquels j'avais fait mes premières expériences. J'ai introduit dans l'abdomen d'un chien, par une petite ouverture faite sur la ligne blanche, cinquante perles de verre de 1 à 3 millimètres de diamètre (l'opération doit, comme toujours, être faite aseptiquement) ; au bout de quatre jours, j'ai sacrifié l'animal ; toutes les perles de verre, *sans aucune exception*, se trouvaient fixées par l'*Epiploon* ; un groupe principal, comprenant une vingtaine de perles, était fixé dans la région voisine des insertions supérieures, près de l'estomac ; un deuxième groupe, de dix perles, occupait le bord libre ; les autres étaient disséminées dans l'étendue de l'organe. Celui-ci n'accusait aucune hypertrophie et avait

conservé son aspect normal, bien que toutes les perles eussent subi un commencement d'enkystement ; de telles préparations sont peut-être les plus démonstratives ; elles peuvent se conserver sans que les perles tombent. Après le 4e jour, le développement du tissu conjonctif, par suite de l'enkystement rend les perles moins visibles.

Pour étudier l'enkystement, j'ai eu recours, comme dans les expériences précédentes, à l'emploi des *rayons* RÖNTGEN et de l'écran fluoroscopique ; pendant les premières heures qui suivent l'introduction d'un fragment de plomb volumineux dans l'abdomen d'un chien, il est possible de faire certaines constatations intéressantes par la *Radioscopie;* pour plus de facilité, il est à conseiller de laisser le fragment attaché à un fil qui passe entre les points de suture de la plaie abdominale : on peut, au besoin, faire mouvoir le fragment au moyen de ce fil et étudier ainsi le jeu des adhérences. Mais si on laisse le fragment immobile, l'*Epiploon* l'a bientôt recouvert, et l'examen radioscopique est rendu de plus en plus difficile, à cause de l'opacité croissante résultant de l'hypertrophie de l'*Epiploon.* Cette hypertrophie est très localisée, comme le démontre bien la planche XI : on voit qu'une loge connective complète s'est déjà formée au bout de 39 heures, au pourtour du corps étranger; en même temps, on voit que les parties situées dans le voisinage médiat ne sont pas hypertrophiées ; c'est au contact du corps étranger seulement (un fragment de plomb, de forme irrégulière, pesant 7 grammes) que les néoformations sont bien accusées, mais quelques millimètres plus loin, l'*Epiploon* garde son aspect normal.

Les auteurs qui ont étudié ce " *pouvoir plastique* " de l'*Epiploon* (CORNIL, MILIAN) ont reconnu qu'il est en relation avec la fonction *leucocytaire.* Comme eux, nous avons constaté que lorsque l'*Epiploon* vient s'appliquer contre les lèvres d'une plaie, ou qu'il englobe un corps étranger, il se produit un exsudat fibrineux, qui s'interpose entre l'*Epiploon* et la surface qu'il recouvre ; c'est le prélude de l'organisation conjonctivo-vasculaire qui va se faire rapidement.

L'existence de cet exsudat, sorte de sécrétion épiploïque visqueuse, explique la rapidité avec laquelle les adhérences molles s'établissent ; au point de vue de la défense du péritoine, cette sécrétion nous paraît avoir la plus grande importance : elle explique l'agglutination des particules ténues dont nous avons donné tout à l'heure la démonstration ; elle explique aussi la promptitude avec laquelle l'*Epiploon* peut se fixer en un point quelconque du péritoine dès que ce point est irrité.



Exp. XX. Chien 10 kg.

INJECTIONS MULTIPLES DE NOIR DE FUMÉE, DANS LA CAVITÉ PÉRITONÉALE

(Autopsie après 90 heures).

Lith. A. Hachx



PLANCHE III

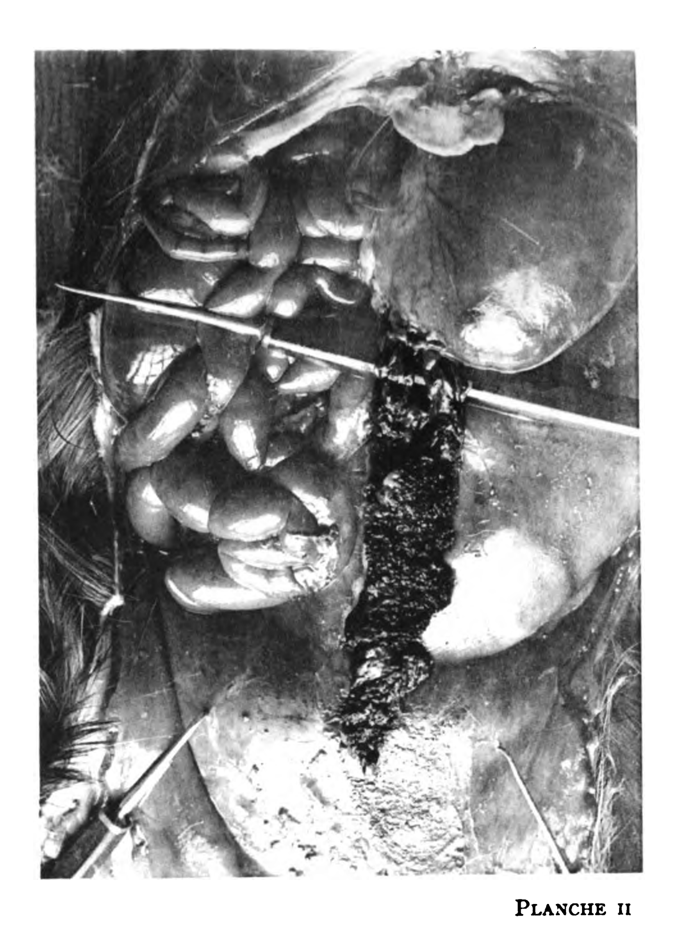


PLANCHE II

EXP. XI — COBAYE

Introduction de limaille de fer

Radiographie

Autopsie après 90 heures



Planche IV

Planche V

Exp. xxv — COBAYE

Introduction de sous-nitrate de Bismuth

Radiographie après 10

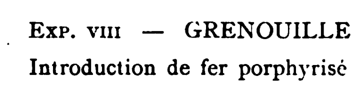
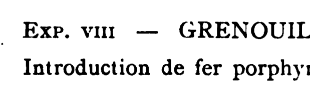
48 heures



Planche vii

Radiographie après 48 heures

Planche vi

Exp. viii — GRENOUILLE

Introduction de fer porphyrisé



Radiographie après 1/2 heure

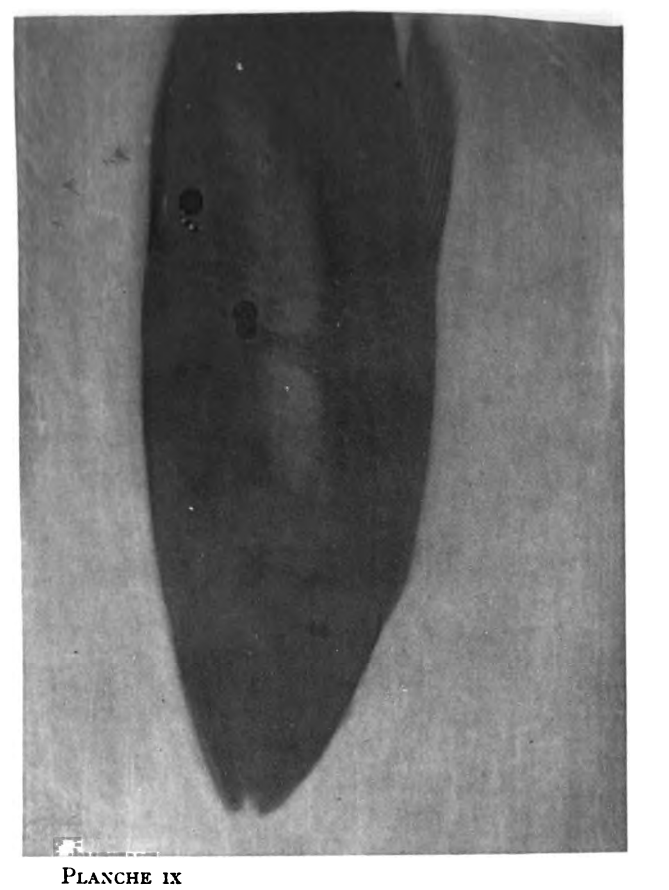


PLANCHE IX

EXP. XV — POISSON

Introduction de plombs de chasse

Radiographie après 15 heures



PLANCHE X

EXP. XV — POISSONS

Introduction de plombs de chasse

Radiographie après 90 heures



PLANCHE XI

EXP. IV — CHIEN

Introduction d'un fragment de plomb



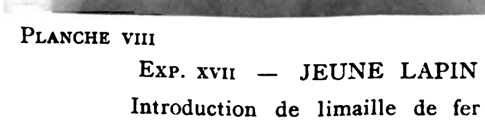


PLANCHE VIII

EXP. XVII — JEUNE LAPIN

Introduction de limaille de fer

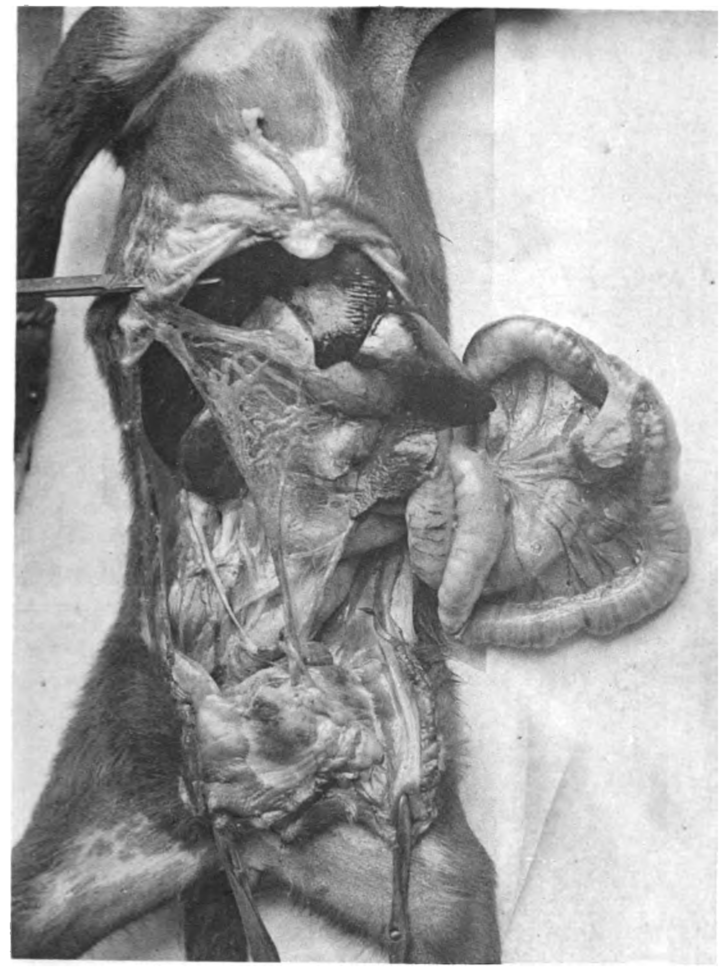


Photo. Jh. et P. Jumpertz Bruxelles.

PLANCHE XII

EXP. VI — CHIENNE
Introduction d'un bouchon aseptisé
Autopsie après 48 heures

La planche XII montre l'efficacité de cet exsudat dans la fixation d'un corps étranger très mobile : j'avais introduit dans le ventre d'une chienne un bouchon de liége, préalablement aseptisé par une longue ébullition dans l'eau ; l'animal ayant été sacrifié au bout de 48 heures, j'ai trouvé le bouchon entouré par l'*Epiploon* et fixé en un point du mésentère, au voisinage de l'intestin ; l'adhérence était molle ; dans la photographie qui représente le résultat de l'autopsie, on voit l'*Epiploon* relevé et fixé par un scalpel au niveau des fausses côtes ; la portion de l'*Epiploon* qui est traversée par le scalpel est exactement celle qui, avant que l'*Epiploon* fût relevé, se trouvait en contact avec le bouchon et avait fourni l'exsudat fibrineux ; on voit que ce dernier suffit à lui seul pour fixer le corps étranger et le maintenir contre l'intestin.

Je crois pouvoir conclure de mes expériences :

1° que la mobilité si remarquable de l'*Epiploon* se rattache essentiellement aux mouvements du diaphragme ; l'estomac et les intestins n'interviennent que secondairement.

2° que l'intervention de l'*Epiploon* dans la défense du péritoine est due en grande partie à une sécrétion agglutinante ; celle-ci favorise l'adhérence immédiate de l'*Epiploon* aux surfaces irritées ; elle permet aussi l'accaparement par l'*Epiploon* des particules introduites dans l'abdomen.

3° que l'on peut, après des injections de poudres métalliques, suivre au moyen des *rayons* Röntgen le processus de la localisation épiploïque qui ne tarde pas à se produire.

4° que les particules absorbées par l'*Epiploon* sont rapidement transportées, et peuvent, par les voies lymphatiques, gagner le lobe gauche du foie.

J'ai développé ces conclusions dans le mémoire publié par la Société des sciences de Bruxelles. Je me borne à résumer ici les indications bibliographiques.

Index Bibliographique [1].

Eccles. *The great Omentum. Notes on its development* etc. Reports of St-Bartholomeus Hospital, 1895, XXX.

V. Cornil. Archiv. de méd. expérim. et d'anat. pathol. 1897, IX, 9.

Herbert E. Durham. *The mecanism of reaction to peritoneal infection*. Journ. of Pathol. and Bacteriol. March 1897, 338.

(1) Pour la bibliographie avant 1895, voir mon mémoire à la Soc. des sciences.

V. CORNIL. Acad. de méd. de Paris 1er févr. 1898 et Semaine médicale, 1898, 316.

V. CORNIL ET CARNOT. *De la cicatrisation des plaies du foie.* Sem. médic. 1898, 441.

G. H. ROGER *Sur le rôle protecteur du grand épiploon.* Sem. méd. 1898, 79.

G H. ROGER. Introd. à l'étude de la médecine, 1899, 243.

MILIAN. *La mobilité défensive de l'épiploon.* Gazette des Hôpitaux, 1er juill.. 1899, no 74.

DE RENZI. Treiz. Congr. de la Soc. ital. de médec. interne, Padoue, 29 oct. au 1er nov. 1903, Semaine médic. 1903, 368.

Résumé

L'auteur a expérimenté sur divers animaux, afin de mettre en évidence les mouvements de l'*Epiploon* et la manière dont il se comporte vis-à-vis des corps étrangers introduits dans la cavité abdominale. Sa méthode consiste essentiellement dans l'injection de poudres métalliques ou de perles ou de fragments opaques pour les rayons RÖNTGEN ; l'examen fluoroscopique permet de suivre la migration des particules qui sont bientôt accaparées par l'*Epiploon* et peuvent arriver jusqu'au lobe gauche du foie.

L'auteur rattache la mobilité de l'*Epiploon* à celle du diaphragme ; il démontre l'existence d'une sécrétion épiploïque. Pour les procès-verbaux des expériences, il s'en réfère au mémoire qu'il a publié dans les *Annales de la Société des sciences de Bruxelles*, (janvier 1904).

[612.288] [Q 6460]

RÉFLEXES VASCULAIRES ET RESPIRATOIRES CONSÉCUTIFS A L'IRRITATION CHIMIQUE DES NERFS CENTRIPÈTES DU POUMON,

PAR LÉON PLUMIER.

(Institut de Physiologie de l'Université de Liège.)

FRANÇOIS-FRANCK (1) admet que l'inhalation trachéale de vapeurs irritantes (NH^3, SO^2), provoque par voie réflexe la constriction locale des vaisseaux pulmonaires, constriction qui explique la baisse concomitante de la pression carotidienne. En effet, cette baisse de pression est indépendante des réflexes cardiaques (ralentissement ou arythmie du cœur) et respiratoires (suspension des mouvements respiratoires avec resserrement actif du poumon) observés dans les expériences d'irritation pulmonaire. BAYET (2) ne constata aucune modification dans la pression de l'artère pulmonaire au cours des mêmes insufflations irritantes (chien à poitrine ouverte). Il en conclut que *les irritations vives portées directement sur la surface broncho-alvéolaire ne modifient pas le calibre des vaisseaux du poumon.* (p. 52, loco citato.)

J'ai voulu reprendre cette étude de la sensibilité du poumon et dans ce but j'ai réalisé les expériences suivantes.

I. — PROCÉDÉ OPÉRATOIRE.

J'ai utilisé en premier lieu le procédé d'*ouverture temporaire* du thorax imaginé par LÉON FREDERICQ (3). Ce procédé consiste, comme on sait, à ouvrir la poitrine latéralement par une incision linéaire : on peut alors appliquer à loisir divers instruments sur le cœur, les vaisseaux ou les nerfs, à condition d'entretenir la respiration artificielle. Ce temps de l'opération

(1) FRANÇOIS-FRANCK, *Réflexes du bout central du pneumogastrique. Ch. III, Nerfs sensibles du poumon.* Travaux du laboratoire de Marey, 1878-1879, IV, 374-380.

(2) AD. BAYET, *La circulation pulmonaire*, Thèse de l'Université de Bruxelles, 1892, 1-61.

(3) LÉON FREDERICQ, *Procédé opératoire nouveau pour l'étude des organes thoraciques.* Travaux du laboratoire, 1885-1886, I, 55-59.

terminé, on referme le thorax, de manière à rétablir le ***vide pleural*** et les conditions mécaniques de la respiration normale.

Voici comment j'opère : sur un grand chien préalablement anesthésié par le chlorhydrate de morphine (1 centigramme par kilogramme d'animal) et un peu de chloroforme si cela est nécessaire, j'isole la trachée et j'y place une canule trachéale en forme de T. Le bout central d'une carotide est mis en rapport avec un manomètre à mercure.

La peau du thorax est ensuite incisée sur la ligne sternale et disséquée du côté gauche, au moyen du thermocautère, de manière à constituer un vaste lambeau musculo-cutané que l'on écarte des côtes. Procédant de façon à éviter les hémorragies, on sectionne quatre à cinq côtes au niveau de leur partie moyenne, convexe, ainsi que les muscles des espaces intercostaux qui les séparent. Par l'incision linéaire ainsi pratiquée dans le thorax, on peut atteindre le hile du poumon gauche, de sorte que l'on peut mettre sans grande difficulté la branche gauche de l'artère pulmonaire en rapport avec un manomètre à mercure.

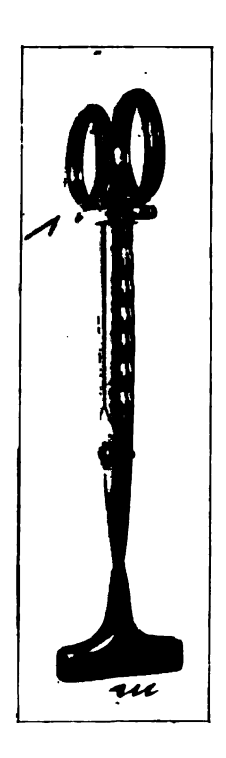


FIG. 1. — Pince à pression servant à assurer l'accolement hermétique des lambeaux cutanés dans l'opération d'ouverture temporaire du thorax suivant le procédé de LÉON FREDERICQ. *m*, mors de la pince. — *V*, verrou mobile servant à maintenir la pince fermée.

Ceci étant fait, on insuffle vivement les poumons de façon à chasser tout l'air contenu dans la poitrine. A ce moment, on rabat sur les côtes le lambeau cutané qui en avait été séparé, et on l'attache à la peau du côté opposé, au moyen de larges pinces à pression, construites ***ad hoc*** (Voir fig. 1.). Les lambeaux cutanés ferment hermétiquement la plaie, ne laissant passer au dehors que le tube du manomètre inséré dans l'artère pulmonaire gauche. On cesse la respiration artificielle qui avait été nécessaire pendant la durée de l'ouverture de la poitrine, et l'animal se remet bientôt à respirer normalement et spontanément, car le ***vide pleural*** est rétabli.

On enregistre la respiration au moyen d'un pneumographe de KNOLL relié à un tambour à levier de MAREY, dont la plume inscrit ses indications sur le cylindre du grand appareil enregistreur de HERING, en regard de celles des manomètres à mercure.

II. — Inhalations de vapeurs irritantes par la trachée.

Si de la canule trachéale d'un chien préparé ainsi qu'il vient d'être dit, on approche une éponge contenant de l'ammoniaque (NH^3), on obtient un graphique tel que celui représenté figure 2.

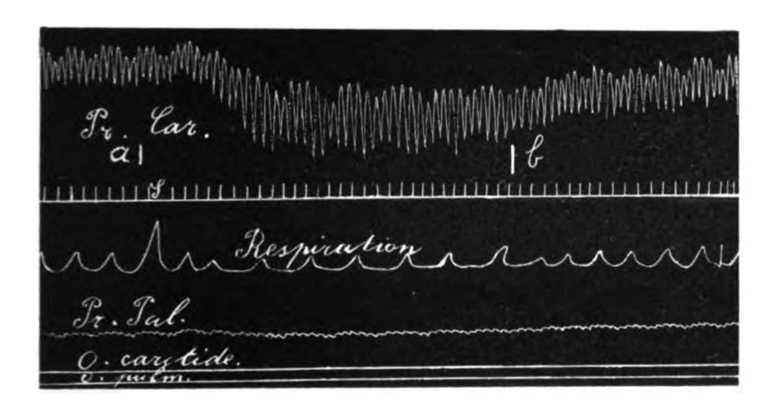


Fig. 2 (réduite de 1/3). — Chien femelle de 16 kilogrammes. De *a* en *b*, inhalation de vapeurs d'ammoniaque par la trachée.

S, secondes. — *Pr. Car.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. Le robinet du manomètre donnant la pression pulmonaire est fermé en partie, de façon à diminuer l'amplitude des oscillations respiratoires et à mieux faire voir les variations de la valeur moyenne de la pression.

L'animal exécute d'abord un ou deux mouvements respiratoires, comme si rien ne s'était passé, puis la respiration se ralentit et diminue d'amplitude pendant un certain temps, pour s'accélérer ensuite, bien qu'on continue à faire respirer de l'ammoniaque à l'animal.

Pendant que la respiration se ralentit, la pression s'abaisse aussi bien dans la carotide que dans l'artère pulmonaire. Lorsque la respiration s'accélère, les pressions carotidienne et pulmonaire s'élèvent graduellement, pour reprendre leur niveau normal. La chute de pression carotidienne et pulmonaire s'accompagne d'un ralentissement assez notable du pouls (Voir fig. 2).

Ces phénomènes restent identiquement les mêmes si on réalise l'expérience après la section des deux récurrents, près du larynx (Voir fig. 3.). A ce niveau, ces nerfs contiennent, suivant François-Franck, les *fibres centripètes* provenant de la trachée et des bronches et qui remontent vers les centres nerveux par la voie des laryngés supérieurs.

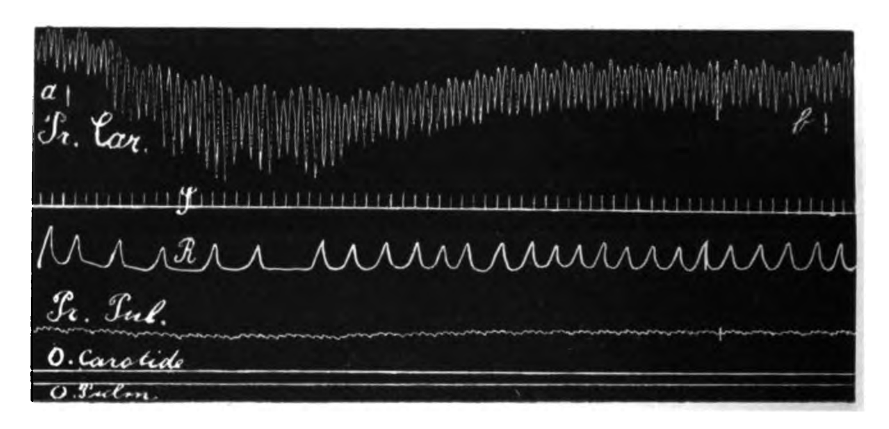


FIG. 3 (réduite de 1/3). — Même chien que figure 2 De *a* en *b*, inhalation de vapeurs de NH^3, après la section des récurrents.
S, secondes. — *R*, respiration. — *Pr. Car.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. (Manomètre pulmonaire à robinet en partie fermé.)

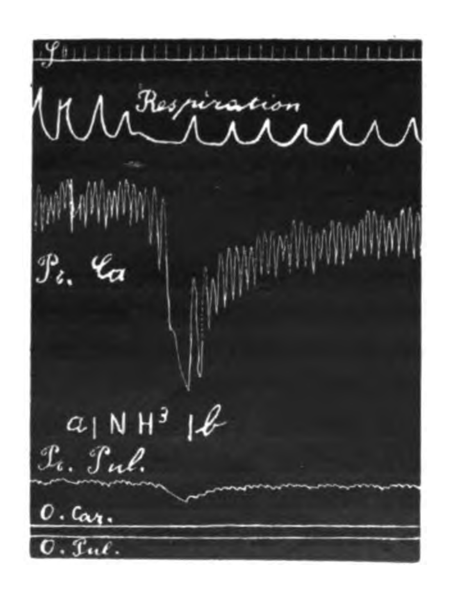


FIG. 4 (réduite de 1/3). -- Même chien que fig. 2 et 3. De *a* en *b*, inhalation de NH^3 produisant, outre les effets habituels, un arrêt du cœur. — *S*, secondes. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. (Robinet du manomètre pulmonaire en partie fermé.)

Lorsqu'on fait ainsi inhaler des vapeurs d'ammoniaque à un chien à canule trachéale, on observe parfois, après quelques secondes, une chute brusque de pression dans la carotide et dans l'artère pulmonaire. Cette chute de pression est due à un arrêt du cœur (fig. 4). Cet arrêt du cœur en persiste généralement pas, et, lorsque le cœur se remet à battre, la pression regagne dans les deux circulations le niveau qu'elle aurait atteint sans cet accident.

Pour éliminer l'action de NH^3 en tant que substance alcaline, j'ai remplacé l'ammoniaque par de l'aldéhyde formique (COH^2), qui est un corps neutre. Dans ce cas, on obtient les mêmes effets qu'avec l'ammoniaque (fig. 5). Cependant ces effets sont moins marqués

et ne se montrent pas aussi rapidement, ce qui s'explique par ce fait que l'aldéhyde formique est un corps beaucoup moins irritant que l'ammoniaque.

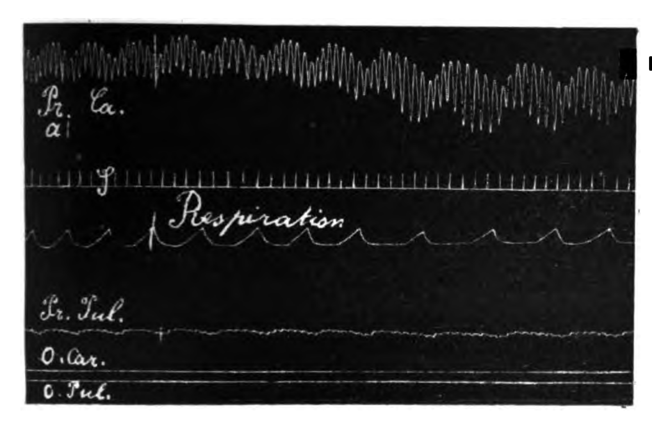


Fig. 5 (réduite de 1/3). — Même chien que les figures précédentes.
A partir de *a*, inhalation de vapeurs d'aldéhyde formique. — *S*, secondes. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. (Robinet du manomètre pulmonaire en partie fermé.)

Cette expérience suffit à nous faire rejeter l'hypothèse d'après laquelle l'ammoniaque agirait en neutralisant l'anhydride carbonique du sang, pour produire ainsi un commencement d'apnée (1). Nous devons plutôt croire que c'est en excitant les terminaisons nerveuses sensibles de la face interne du poumon, que les inhalations de vapeurs irritantes provoquent des modifications du rythme respiratoire et du rythme cardiaque, ainsi que des variations de la valeur des pressions carotidienne et pulmonaire.

En effet, si l'on sectionne les deux pneumogastriques au cou, l'inhalation de vapeurs d'ammoniaque ne produit plus d'effet ni sur la respiration, ni sur le cœur, ni sur les pressions carotidienne et pulmonaire (fig. 6).

Donc les fibres sensibles que l'on excite en faisant pénétrer dans les poumons des vapeurs d'ammoniaque, arrivent aux centres nerveux par les pneumogastriques.

Cette expérience est une preuve de plus que les inhalations de vapeurs irritantes excitent bien des terminaisons nerveuses siégeant dans les poumons, et non les centres nerveux ; car s'il en était autrement, après la section des deux pneumogastriques, on devrait voir persister au moins une partie de leurs effets.

La chute de la pression carotidienne et de la pression pulmonaire qui suit

(1) Léon Fredericq, *Sur la cause de l'apnée*, Travaux du laboratoire, 1901, VI 99-114.

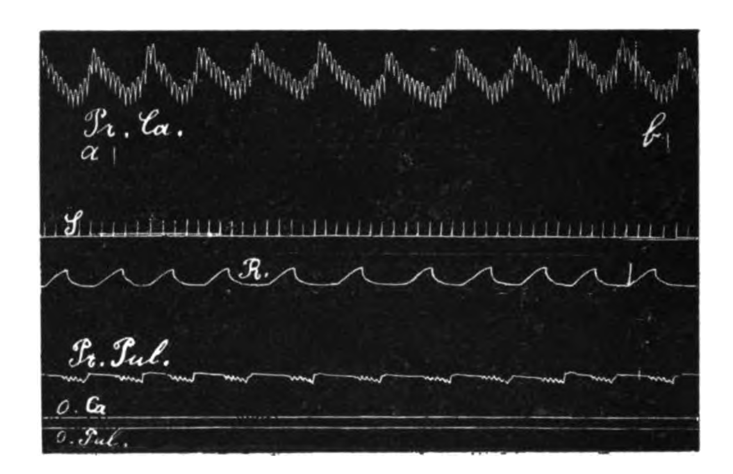


FIG. 6 (réduite de 1/3). — Même chien que les figures précédentes.
De *a* en *b*, inhalation de vapeurs d'ammoniaque après la section des deux pneumogastriques au cou. Les effets habituels ne se montrent plus. — *S*, secondes. — *R*. respiration. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. (Robinet du manomètre pulmonaire en partie fermé.)

les premières inhalations de vapeurs d'ammoniaque, étant accompagnée d'un ralentissement des pulsations cardiaques, on pouvait se demander si ce changement dans le rythme du cœur provoquait tout ou partie de cette chute de pression.

Pour résoudre cette question, je me suis servi du sulfate d'atropine. Si l'on injecte 5 milligrammes de ce corps dans la veine jugulaire d'un chien de poids moyen, on paralyse les terminaisons intra-cardiaques des pneumogastriques, et le rythme du cœur devient absolument régulier.

Si à un chien ainsi empoisonné, on fait inhaler des vapeurs d'ammoniaque, on observe les effets habituels du côté de la respiration (ralentissement, puis accélération des mouvements respiratoires). La chute de pression carotidienne, qui, avant l'administration du sulfate d'atropine, coïncidait avec le ralentissement des mouvements respiratoires, se montre encore, mais est très notablement inférieure à ce qu'elle était avant l'administration du poison. On n'observe plus de ralentissement des pulsations du cœur (fig. 7 et 8).

Nous devons conclure de cette dernière expérience, que la chute de pression que l'on observe dans la carotide et dans l'artère pulmonaire, à la suite d'inhalations de vapeurs irritantes, est due, pour la plus grande partie, au

—

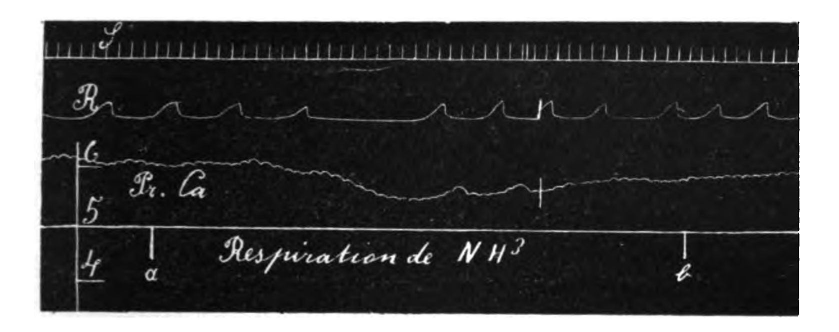


FIG. 7 (réduite de 1/3). — Chien mâle de 12 kilogrammes non empoisonné par l'atropine. De *a* en *b*, inhalation de vapeurs d'ammoniaque par la trachée. — *S*, secondes. — *R*, respiration. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. (Robinet du manomètre en partie fermé.)

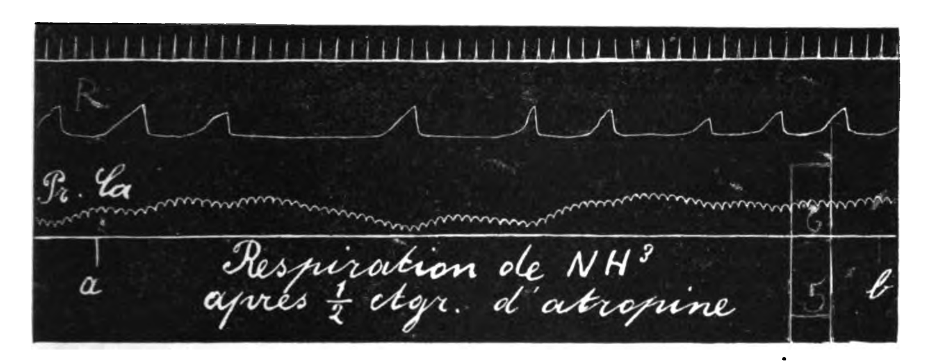


FIG. 8 (réduite de 1/3). — Même chien que figure 7, après injection de 5 milligrammes de sulfate d'atropine dans une jugulaire.

De *a* en *b*, inhalation de vapeurs d'ammoniaque par la trachée. La chute de pression carotidienne que l'on observe au début de l'inhalation, se montre à peine et est notablement inférieure à celle de la figure 7. — *S*, secondes. — *R*, respiration, prise au moyen du pneumographe de KNOLL. L'ascension de la ligne correspond à l'inspiration, tandis que l'expiration est représentée par la portion descendante du graphique. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. (Robinet du manomètre en partie fermé). Comme pour les autres graphiques, l'échelle métrique (5,6..) correspond aux centimètres de mercure, comptés à partir du zéro du manomètre. Doubler par conséquent les indications pour avoir la valeur réelle de la pression carotidienne.

ralentissement des pulsations du cœur qui accompagne ces inhalations. Pour une faible partie, cette chute de pression doit s'expliquer par le jeu de l'appareil vaso-moteur.

En résumé, nous voyons donc qu'en excitant par des vapeurs irritantes la

face interne du poumon, nous provoquons un réflexe respiratoire, un réflexe cardiaque et un réflexe vaso-moteur. Ces réflexes disparaissent à la suite de la section des deux pneumogastriques au cou, parce que nous avons alors supprimé la communication entre les terminaisons sensibles des poumons et les centres nerveux.

III. — INJECTION D'AMMONIAQUE (NH^3) DANS UN POUMON OU DANS UNE VEINE CAVE.

Je prépare un grand chien comme il a été exposé plus haut, mais je ne referme pas la poitrine et je le soumets à la respiration artificielle. A un tel animal, j'enfonce l'aiguille d'une seringue de Pravaz dans un des lobes du poumon droit, puis j'injecte dans cet organe 1 centimètre cube d'ammoniaque liquide.

Quelques secondes après l'injection, la pression s'élève notablement dans l'artère pulmonaire, pendant qu'elle s'abaisse dans la carotide (fig. 9). Ces

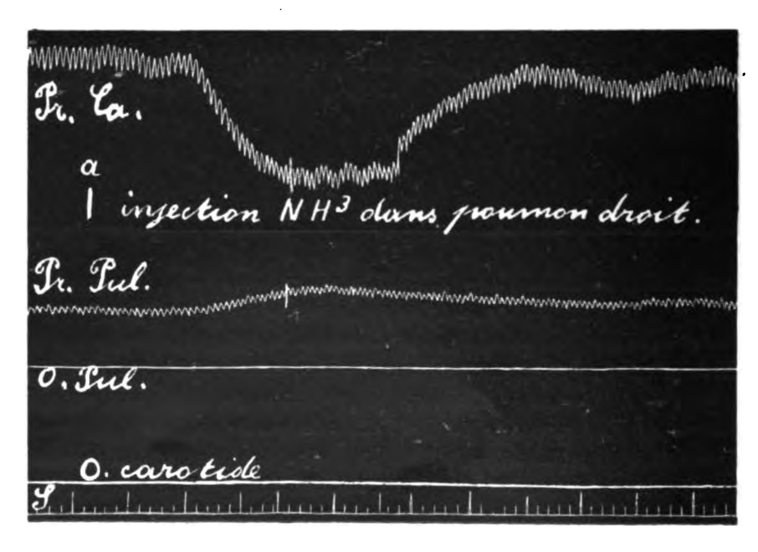


FIG. 9 (réduite de 1/3). — Chien femelle de 28 kilogrammes. Poitrine ouverte Respiration artificielle. En *a*, injection de 1 centimètre cube d'ammoniaque dans le poumon droit, normalement vascularisé. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire. — *S*, secondes.

variations de pression se font graduellement et progressivement. Le maximum atteint par la pression pulmonaire, de même que le minimum de pression

carotidienne, se maintiennent un certain temps, puis de part et d'autre la pression tend à regagner son niveau normal. On n'observe aucun changement du côté du rythme cardiaque.

Si au moyen d'une seringue de Pravaz et sans interrompre la circulation, on injecte 1 centimètre cube d'ammoniaque dans une des veines jugulaires du chien, on observe identiquement les mêmes effets (fig. 10).

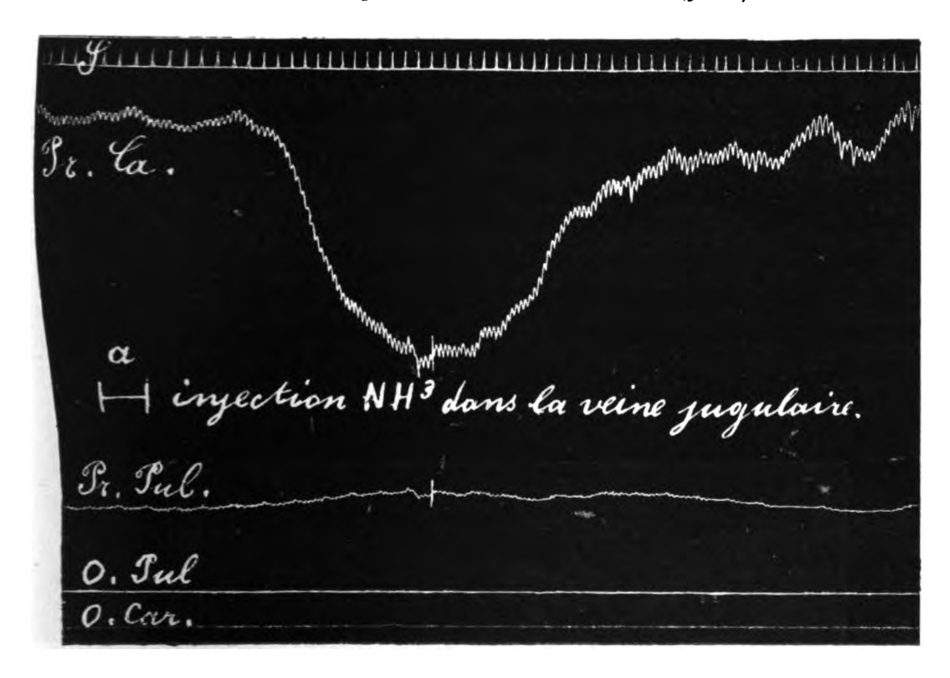


Fig. 10 (réduite de 1/3). — Chien mâle de 21 kilogrammes. Poitrine ouverte. Respiration artificielle. En *a*, injection de 1 centimètre cube d'ammoniaque dans une veine jugulaire. — *S*, secondes. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire (Robinet du manomètre pulmonaire en partie fermé).

Il semble donc que les phénomènes observés dans ces deux derniers cas sont dus au passage de l'ammoniaque dans le sang et à l'action irritante de cet alcali sur le système nerveux central. Cependant, je crois qu'il n'en est rien. En effet, lorsque l'on injecte seulement quelques gouttes d'ammoniaque dans une carotide, cet alcali, qui dans ce cas atteint directement les centres nerveux, provoque une hausse colossale de la pression carotidienne, une exagération considérable de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires, ainsi que des convulsions généralisées.

Aucun de ces phénomènes n'est observé, même à l'état d'ébauche, lors de l'injection d'ammoniaque dans une jugulaire, ou dans un poumon normalement vascularisé. On peut donc admettre que dans ces deux derniers cas l'ammoniaque injectée n'agit pas sur les centres nerveux, mais agit directement sur le poumon.

Rien d'étonnant à ce que l'ammoniaque injectée dans une veine jugulaire agisse localement sur les poumons, puisque le sang des veines jugulaires arrive presque directement aux poumons.

Il nous reste maintenant à rechercher si c'est par réflexe ou autrement, que l'ammoniaque injectée dans un poumon normalement vascularisé, provoque une hausse de la pression pulmonaire et une chute de la pression carotidienne.

Si l'on sectionne au cou les deux pneumogastriques d'un chien, les phénomènes observés à la suite de l'injection d'ammoniaque dans un poumon vascularisé ou dans une veine jugulaire, sont identiquement les mêmes qu'avant la section des nerfs (fig. 11 et 12). Or les pneumogastriques contiennent, sinon la totalité, du moins la grande majorité des fibres sensibles

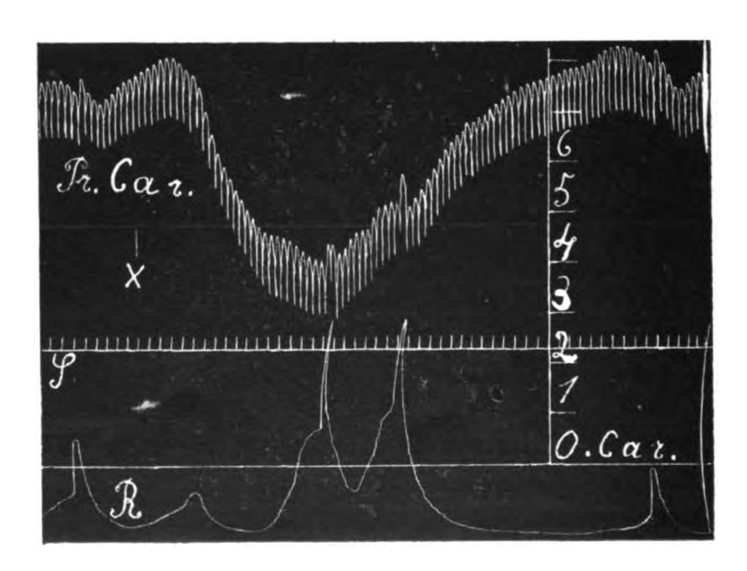


FIG. 11 (réduite de 1/3). — Chien mâle de 14 kilogrammes. Poitrine intacte. Respiration normale. En ×, injection de 1 centimètre cube d'ammoniaque dans une veine jugulaire. — *Pr. Car.*, pression carotidienne. — *S*, secondes. — *R*, respiration.

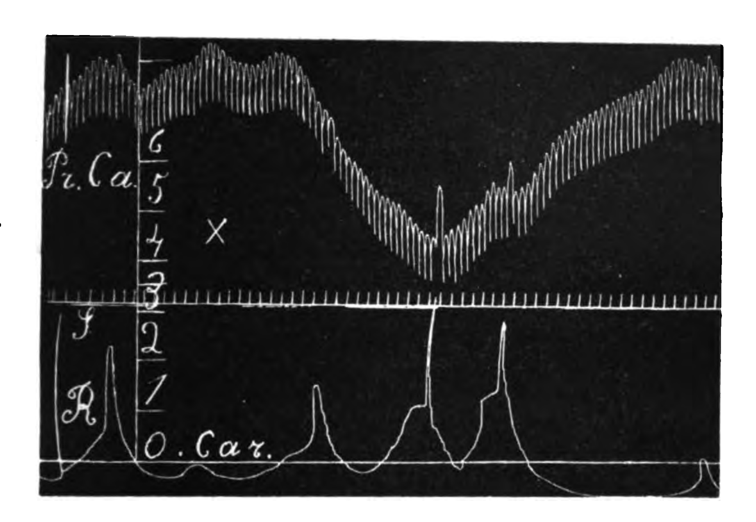


Fig. 12 (réduite de 1/3). — Même chien que figure 11. Les deux pneumogastriques sont sectionnés. En X, injection de 1 centimètre cube d'ammoniaque dans une jugulaire. Cette injection a les mêmes effets qu'avant la section des deux pneumogastriques. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *S*, secondes. — *R*, respiration.

des poumons. S'il s'agissait d'un réflexe, ce réflexe devrait disparaître, ou être fortement atténué, après la section des vagues.

Nous devons croire que lorsque l'on injecte de l'ammoniaque dans un poumon normal ou dans une veine jugulaire, il se produit à la suite de cette injection, une forte constriction des vaisseaux pulmonaires, due à l'excitation directe de la paroi de ces vaisseaux. Cette constriction explique la hausse de la pression pulmonaire, ainsi que la chute de la pression carotidienne.

Bradford et Dean ont démontré, en effet, qu'une constriction des vaisseaux pulmonaires (qu'ils produisaient, eux, par excitation des nerfs vaso-moteurs pulmonaires) provoque une hausse de la pression pulmonaire, ainsi qu'une chute parfois considérable de la pression régnant dans le territoire aortique.

Résumé.

Les poumons du chien contiennent des fibres nerveuses centripètes distribuées à leur face interne, qui, lorsqu'on les excite par des vapeurs irritantes (NH^3, COH^2), provoquent un ralentissement réflexe du rythme respiratoire, une chute des pressions carotidienne et pulmonaire, et un ralentissement du rythme cardiaque.

Tous ces réflexes font défaut si les pneumogastriques ont été coupés au préalable.

L'ammoniaque injectée dans le poumon ou dans une jugulaire, excite localement la paroi des vaisseaux pulmonaires et amène leur constriction, d'où hausse de la presssion dans l'artère pulmonaire, et baisse de la pression carotidienne.

[612.26] [Q 6250 7950]

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTABOLISME EN CAS DE CIRCULATION ARTIFICIELLE,

PAR F. BATTELLI.

(Laboratoire de Physiologie. Université de Genève.)

I. — AVANT-PROPOS.

Les idées de LAVOISIER sur l'oxydation des matières organiques avaient été acceptées à peu près par tous les physiologistes. Toutefois, il restait toujours l'objection grave suivante: les substances (albumine, graisses, sucre, etc.) dont l'oxydation devait se produire dans l'organisme ne sont pas attaquées par l'oxygène libre de l'atmosphère. L'intervention hypothétique de l'ozone (SCHÖNBEIN) n'a pas pu être prouvée; les idées plus modernes sur l'existence et l'action des peroxydes (BACH, ENGLER, etc.) sont jusqu'ici théoriques en ce qui concerne les tissus animaux.

HOPPE-SEYLER (¹) émit l'hypothèse qu'il se produit dans les organes du corps animal, des processus de dédoublement analogues à ceux qu'on trouve dans les fermentations microbiennes, et c'est la production de ces dédoublements qui permet l'oxydation des substances organiques.

Parmi les produits de dédoublement, celui qui présentait le plus grand intérêt, c'était le CO^2. Mais on a aussi étudié la formation de gaz tels que le méthane et l'hydrogène qui se trouvent dans plusieurs fermentations microbiennes.

Je rechercherai d'abord si on peut admettre chez les animaux supérieurs, la production de CO^2 sans l'intervention d'oxygène; et ensuite si on peut, dans ces conditions, observer la formation d'autres produits faciles à mettre en évidence et qu'on retrouve dans les fermentations anaérobies de quelques microbes.

II. — PRODUCTION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE.

Etat actuel de la question.

Plusieurs idées ont été émises pour expliquer la formation de CO^2 dans l'organisme. D'après l'idée classique de LAVOISIER, le CO^2 est produit par l'affinité de l'oxygène pour le carbone, comme l'eau se forme par l'affinité de l'oxygène pour l'hydrogène. HERMANN (1867) émet le premier l'hypothèse que le CO^2 puisse se former dans les muscles par dédoublement; HOPPE-SEYLER admet aussi la production de CO^2 par dédoublement et donne à cette notion une étendue plus considérable.

(¹) HOPPE-SEYLER. *Ueber die Processe der Gährungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen* Arch. f. d. ges. Physiol. 1876, XII, 1-17.

Pour PFLÜGER (¹), la production de CO^2 est surtout due à un phénomène de dissociation, c'est-à-dire qu'il est sous l'influence de la température

Dans un travail récent nous avons admis, BACH et moi (²), que le CO^2 est toujours éliminé par dédoublement; la formation de CO^2 serait un moyen pour l'organisme de se débarrasser du carbone sans perte sensible d'énergie.

Mais nous nous trouvons jusqu'ici en face de pures hypothèses, et les conclusions sont basées sur des analogies ou des raisonnements, et non sur des expériences directes.

On a aussi recherché dans les tissus la présence de quelques substances qui puissent fournir CO^2 par dédoublement dans des conditions qui ne s'éloignent pas trop de celles existant dans l'organisme. On a cité l'acide phospho-carnique qui, chauffé avec des acides minéraux dilués, produit CO^2 sans l'intervention d'oxygène. KRÜGER (³) pense que la seule substance qui dans les muscles puisse fournir CO^2 par dédoublement, c'est l'acide phospho-carnique, mais c'est encore une hypothèse. Les conditions dans lesquelles la nucléine se dédouble *in vitro* sont encore bien éloignées de celles qui existent dans le corps animal.

Si en quittant les hypothèses nous entrons dans le champ expérimental, nous trouvons que les recherches entreprises pour étudier la formation de CO^2 en l'absence d'oxygène ont été faites soit avec des organes, et surtout des muscles, détachés du corps, soit avec des animaux à sang froid maintenus dans une atmosphère de gaz inerte, soit avec des extraits de tissus.

Les expériences avec des muscles détachés du corps ont été déjà faites anciennement par HUMBOLDT, LIEBIG, DU BOIS-REYMOND, VALENTIN, MATTEUCCI, mais ces recherches n'ont pas une grande valeur, car les précautions contre la putréfaction n'avaient pas été prises.

Des études plus exactes et plus détaillées furent faites par HERMANN (⁴). D'après cet auteur, le muscle détaché du corps et mis dans la pompe à faire le vide dégage du CO^2 qui ne préexiste pas, mais se forme pendant l'expérience. HERMANN avait trouvé que le muscle bouilli ne dégage pas de CO^2, mais ce résultat a été contredit par les autres expérimentateurs (STINTZING, FLETCHER, etc.), qui trouvent au contraire que la meilleure manière d'obtenir l'élimination de CO^2 par le muscle est de le soumettre à la température de l'ébullition. Les autres expériences de HERMANN ne suffisent pas pour conclure avec certitude à la nouvelle formation de CO^2 dans le muscle excisé.

(¹) E. PFLÜGER. *Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen*. Arch. f. d. ges. Physiol. 1875, X, 251, 367.

(²) BACH et BATTELLI. *Dégradation des hydrates de carbone dans l'organisme animal*. C. R. Acad. des Sciences, 2 juin 1903, CXXXVI, 135.

(³) Th. RICHARD KRÜGER. *Ueber die Abspaltung von Kohlensäure aus Phosphorfleischsaüre*. Zeits. f. physiol. Chemie, 1896 XXII, 95-102

(⁴) HERMANN. *Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln ausgehend von Gaswechseln derselben*. Berlin, 1867.

STINTZING a expérimenté sur des muscles de lapin. Dans un premier travail (1) il trouve dans les muscles pris immédiatement après la mort de l'animal des quantités très élevées de CO^2 : 168 cc. de CO^2 pour 100 grammes de muscle, par exemple. STINTZING arrive à la conclusion qu'une grande partie de CO^2 ne préexiste pas dans le muscle, mais qu'il s'y forme. En outre le muscle tétanisé pendant la vie de l'animal dégage beaucoup moins de CO^2 qu'un muscle non fatigué. STINTZING en conclut qu'il existe dans les muscles une substance qui peut dégager du CO^2 à la température de l'ébullition, et que les quantités de cette substance peuvent varier par des causes différentes, et surtout par la tétanisation. Dans ce premier travail, STINTZING plongeait le muscle dans l'eau bouillante et l'y maintenait pendant deux heures environ. Dans un second mémoire (2), STINTZING emploie la pompe à mercure pour extraire le CO^2 des muscles. Il trouve des quantités beaucoup plus faibles de CO^2. Il reprend alors la méthode employée dans le premier travail, c'est-à-dire l'ébullition, et il trouve des valeurs qui sont faiblement supérieures à celles obtenues par l'extraction des gaz avec la pompe à mercure. Finalement, dans un troisième mémoire (3), STINTZING trouve que la cause de la discordance dans ses résultats doit être recherchée dans le fait que ses tubes de caoutchouc dégageaient des quantités plus ou moins grandes de CO^2. En examinant les chiffres donnés par STINTZING dans ce dernier travail, on ne peut plus conclure ni à une nouvelle production de CO^2 dans les muscles détachés du corps, ni à une différence entre la quantité de CO^2 renfermée dans les muscles conservés au repos, et celle contenue dans les muscles tétanisés.

TISSOT (4) a fait de nombreuses expériences sur les muscles de grenouilles détachés du corps et plongés dans une atmosphère d'air ou bien d'un gaz inerte. TISSOT ne s'exprime pas d'une manière formelle si dans le muscle il y a production de CO^2 en l'absence d'oxygène. Toutefois certaines expériences pourraient le faire supposer (5). Ainsi un muscle détaché du corps que l'on tétanise dégage davantage de CO^2 qu'un muscle tenu au repos. Mais dans ces expériences, TISSOT a recueilli seulement le gaz qui s'est dégagé pendant 90 minutes. Or il est permis de supposer qu'un muscle tétanisé devient plus rapidement et plus fortement acide qu'un muscle au repos et par conséquent le CO^2 se dégage plus vite.

(1) RODERICH STINTZING. *Untersuchungen über die Mechanik der physiologischen Kohlensäurebildung*. Arch. f. d. ges. Physiol., 1878, XVIII, 388-426.

(2) RODERICH STINTZING. *Fortgesetzte Untersuchungen über die Kohlensäure der Muskeln*. Arch. f. d. ges. Physiol., 1879, XX, 189-200.

(3) RODERICH STINTZING. *Fortgesetzte Untersuchungen über die Kohlensäure der Muskeln*. Arch. f. d. ges. Physiol., 1880. XXIII, 151-161.

(4) J. TISSOT. *Recherches sur la respiration musculaire*. Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1894, VI, 838-844. — *Recherches sur les échanges gazeux des muscles isolés du corps*, ibidem, 1895, VII, 469-483. — *Variations des échanges gazeux d'un muscle extrait du corps*, ibid., 1895, VII, 641-653.

(5) Arch. de Physiol, 1895, VII, 481.

FLETCHER (¹) dans un long travail expose ses recherches sur la respiration des muscles de grenouilles excisés. Il arrive à la conclusion que le CO^2 dégagé est dû en grande partie à des processus chimiques s'accomplissant spontanément dans les muscles, processus par lesquels des molécules complexes sont remplacées par d'autres plus simples et qui ont pour résultat l'apparition d'acide et de CO^2. Mais en lisant attentivement le travail de FLETCHER, je n'ai pas pu me convaincre d'une manière certaine de l'exactitude de ses conclusions. FLETCHER ne fait pas de recherches pour connaître la quantité de CO^2 qui peut préexister dans le muscle; ses déductions sont fondées sur la marche que suit le dégagement de CO^2. Or on peut aussi admettre que ce dégagement est surtout influencé par l'acide lactique qui se forme dans le muscle. Ainsi l'élimination du CO^2 dans les expériences de FLETCHER continue activement pendant 24 heures. Nous verrons tout à l'heure que PFLÜGER a montré que le dégagement de CO^2 par des grenouilles placées dans une atmosphère d'azote cesse presque complètement après 4 ou 5 heures. Donc après ce laps de temps, les organes de la grenouille ne produisent plus de CO^2, et il est difficile d'admettre qu'il puisse en être autrement dans les expériences de FLETCHER.

Le dégagement de CO^2 par les grenouilles conservées dans un gaz inerte avait déjà été observé par SPALLANZANI, W. EDWARDS, COLLARD DE MARTIGNY, J. MÜLLER, etc. Une étude plus détaillée a été faite par PFLÜGER (²).

Cet auteur trouve qu'une grenouille conservée dans une atmosphère d'Az dégage dans les premières 5 heures 10cc,3 de CO^2. Or, d'après les chiffres classiques donnés par REGNAULT et REISET, ces mêmes grenouilles auraient dégagé à l'air 12cc,2 de CO^2. Dans les 12 heures suivantes, l'élimination de CO^2 n'était plus que de 3cc,24.

AUBERT (³), dans des expériences nombreuses, confirme les résultats de PFLÜGER. En outre il trouve que le dégagement de CO^2 par la grenouille augmente avec la température aussi bien dans l'air que dans une atmosphère d'azote. AUBERT conclut comme PFLÜGER, que le CO^2 éliminé par la grenouille placée dans un gaz inerte ne provient pas seulement du CO^2 préexistant, mais aussi d'une nouvelle production de ce gaz. Par conséquent la formation de CO^2 est due à un processus qui se fait indépendamment de la présence de l'oxygène, et elle est influencée par la température. AUBERT constate en outre que les grenouilles privées d'oxygène et gardées à une température d'environ 2 degrés, continuent à faire des mouvements pendant plusieurs jours.

Ces expériences de PFLÜGER et AUBERT ne me paraissent pas suffisantes pour

(¹) FLETCHER. *The survival respiration of muscle.* J. of Physiol, 1898, XXIII, 10-99. — *The influence of oxygen upon the survival respiration of muscle.* Ibid, 1902, XXVIII, 354-359.

(²) E. PFLÜGER. *Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen.* Arch. f. d. ges. Physiol., 1875, X, 314.

(³) HERMANN AUBERT. *Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Kohlensäureausscheidung und die Lebensfähigkeit der Frösche in Sauerstoffloserluft.* Arch. f. d. ges. Physiol., 1881, XXVI, 293-323.

admettre chez la grenouille la formation de CO^2 en l'absence d'oxygène. Aucun de ces auteurs n'a dosé la quantité de CO^2 existant dans les tissus de l'animal à la fin de l'expérience. Or PFLÜGER (1) a trouvé que les muscles de grenouille peuvent contenir 67,3 pour 100 de CO^2. FLETCHER en soumettant les muscles de grenouille à l'ébullition trouve qu'ils éliminent rapidement 30 cc. de CO^2 pour 100 gr. de muscle. Les grenouilles de PFLÜGER du poids de 84 gr., auraient donc renfermé suffisamment de CO^2 pour fournir les 15 cc. trouvés par PFLÜGER dans ses expériences, sans admettre une nouvelle formation de CO^2 lorsque l'animal est privé d'oxygène.

Le dégagement de CO^2 par les grenouilles placées dans un gaz inerte pourrait aussi être attribué à l'intervention de l'oxygène emmagasiné ou intra-moléculaire. L'emmagasinement de l'oxygène est admis par ROSENTHAL (2) par VERWORN et par ses élèves (3), mais il est nié par FALLOISE (4) et par DURIG (5).

Nous voyons ainsi que ni les expériences sur des muscles isolés, ni celles faites sur des grenouilles respirant dans un gaz inerte, ne prouvent d'une manière absolue la production de CO^2 sans l'intervention d'oxygène.

Restent les recherches sur les extraits de tissus animaux. Dans une série de travaux récents, STOKLASA et ses élèves (6) ont cherché à prouver que les organes des animaux supérieurs peuvent fournir des subtances qui provoquent la fermentation alcoolique avec dégagement de CO^2. Ces substances devraient être classées parmi les enzymes.

Mlle BORRINO (7) réussit à extraire des reins de bœuf des nucléoprotéides qui produisent aussi la fermentation alcoolique.

FEINSCHMIDT (8) confirme dans leur plus grande partie les résultats de STOKLASA,

(1) E. PFLÜGER. *Zur Kenntniss der Gase der Organe* Arch. f. d. ges. Physiol., 1878, XVIII, 381-387.

(2) J. ROSENTHAL. *Ueber die Sauerstoffaufnahme u. den Sauerstoffverbrauch der Säugethiere.* Arch. f. Physiol., 1898, 271-281. — *Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel.* Ibid., 1902, 167-199 et Suppl., 1902, 278-293.

(3) On trouvera la bibliographie complète de cette question dans le travail récent de BONDY.

BONDY. *Untersuchungen über die Sauerstoffaufspeicherung in den Nervenzellen.* Zeitschr. f. allgem. Physiol., III, 180.

(4) A. FALLOISE. *Influence de la respiration d'une atmosphère suroxygénée sur l'absorption d'oxygène.* Trav Labor. Liége 1900, VI, 135-182.

(5) DURIG. *Ueber die Frage der Sauerstoffspeicherung in den thierischen Geweben.* Arch. f. Physiol. Suppl., 1903, 492-498.

(6) Les résultats de ces travaux de JULIUS STOKLASA et de ses élèves sont exposés dans leur ensemble dans: *Alkoholische Gährung,* Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, CI, 311-339.

(7) BORRINO. *Ueber die biochemische Tätigkeit der Nucleoproteide in Bezug auf den respiratorischen Chemismus.* Centralbl. f. Physiol. 1903, XVII, 305-309.

(8) FEINSCHMIDT. *Ueber das Zuckerzerstörende Ferment in den Organen.* HOFMEISTER 's Beiträge, 1903. IV, 511-534.

mais il trouve que les quantités d'alcool qui se produisent sont faibles, tandis que d'après STOKLASA les proportions relatives d'alcool et de CO^2 se rapprochent de celles qu'on obtient dans la fermentation par la levure de bière. Tous ces auteurs constatent en outre une production considérable d'acide.

COHNHEIM [1] émet le doute que dans les expériences de STOKLASA, il s'agisse d'une intervention microbienne. Dans ses recherches où il étudie l'action de l'extrait de pancréas et de muscle sur le glucose, il ne constate ni la production d'alcool, ni celle d'acide.

ARNHEIM et ROSENBAUM [2] dans des expériences analogues à celles de COHNHEIM, n'observent pas la formation d'alcool. Mlle HIRSCH [3] ne réussit pas davantage à déterminer les produits de décomposition qui se forment dans la *glycolyse*.

J'ai repris de mon côté les expériences de STOKLASA et je crois avoir montré que la prétendue fermentation alcoolique produite par les extraits des tissus animaux est due en réalité à la présence de *microbes*. Si on empêche le développement des microbes, on n'observe aucun dégagement de CO^2, et toutes les fois que ce dégagement se produit, on constate la présence des microbes par l'examen microscopique [4].

Les nombreuses recherches que je viens de citer ne me paraissent pas, comme je l'ai déjà dit, prouver d'une manière certaine la production de CO^2 par les tissus des animaux supérieurs en l'absence d'oxygène, mais les éléments nous manquent pour pouvoir exclure cette manière de voir.

J'ai pensé apporter une contribution à la résolution de ce problème de la formation de CO^2 en étudiant l'élimination de ce gaz chez les mammifères soumis à une circulation anaérobie.

Recherches personnelles.

III. — MÉTHODE.

La méthode que j'ai employée consiste essentiellement à entretenir la circulation du sang privé d'oxygène dans tout le corps de l'animal et à recueillir le CO^2 qui se dégage des poumons.

Cette méthode outre sa grande simplicité, offre l'avantage de laisser les

(1) O. COHNHEIM. *Die Kohlenhydratverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflüssung durch Pancreas.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1903, XXXIX, 336-349.

(2) J. ARNHEIM et A. ROSENBAUM. *Ein Beitrag zur Frage der Zuckerzerstörung im Thierkörper durch Fermenteinwirkung. (Glycolyse).* Zeits. f. Physiol. Chemie, 1903. 220-233.

(3) HIRSCH. *Ueber die glykolytische Wirkung der Leber.* HOFMEISTER's Beiträge. 1903. IV, 535-542.

(4) BATTELLI. *La prétendue fermentation alcoolique des tissus animaux.* C. R. Acad. des Sciences, 1903, CXXXVII, 1079.

organes intacts, et de permettre l'influence mutuelle que les produits des tissus peuvent exercer les uns sur les autres.

Détails de la méthode. — Ces recherches ont été faites chez des chiens. Les lapins ou les cobayes ne se prêtent pas à ces expériences, parce que chez ces animaux le cœur devient rapidement vide de sang.

On attache l'animal sur une table; on pratique la trachéotomie, et on fixe une canule dans la trachée. La canule (T) est mise en communication au moyen d'un système de soupapes de MÜLLER, avec des flacons contenant de l'eau de baryte. (Voir la figure 1.)

Dans quelques expériences, on a asphyxié l'animal avant de mettre la canule trachéale en rapport avec les flacons de baryte. Dans d'autres cas, la communication a été établie avant de produire l'asphyxie, pour éviter l'accumulation d'une trop grande quantité de CO^2 dans l'organisme. La fermeture de la trachée était toujours faite en expiration.

Dès que l'animal est devenu insensible, on ouvre rapidement le thorax ; on met le cœur à nu, et on exerce avec la main des compressions rythmiques énergiques. La circulation se fait très bien dans le premier quart d'heure, mais ensuite, à cause de la paralysie vaso-motrice, le cœur tend à se vider de sang. On soulève alors le train postérieur, et en outre on injecte de temps à autre par la veine fémorale, de l'eau salée physiologique chauffée à 40°.

Pour empêcher autant que possible le refroidissement de l'animal, on le place sur une caisse en zinc remplie d'eau chaude, et on le couvre avec des couvertures de laine.

La respiration artificielle est pratiquée au moyen d'une poire en caoutchouc (P) à parois épaisses, qu'on comprime et déprime alternativement. A chaque compression de la poire, les gaz sont chassés dans les poumons par la canule trachéale (T), en traversant le flacon D. Dès qu'on cesse la compression de la poire, celle-ci tend à reprendre son volume habituel, et aspire les gaz qui passent à travers les flaçons A, B, C.

Tous les flacons sont remplis d'eau de baryte titrée.

La poire en caoutchouc est d'une capacité de 600 cc. environ; elle a été préalablement remplie d'hydrogène pur, comme tout le système de flacons A, B, C, D. Dans un tuyau en caoutchouc du système, on place un tube en T (O), qui permet l'introduction de gaz, s'il est nécessaire.

Avant de commencer l'expérience, on prépare plusieurs séries de flacons,

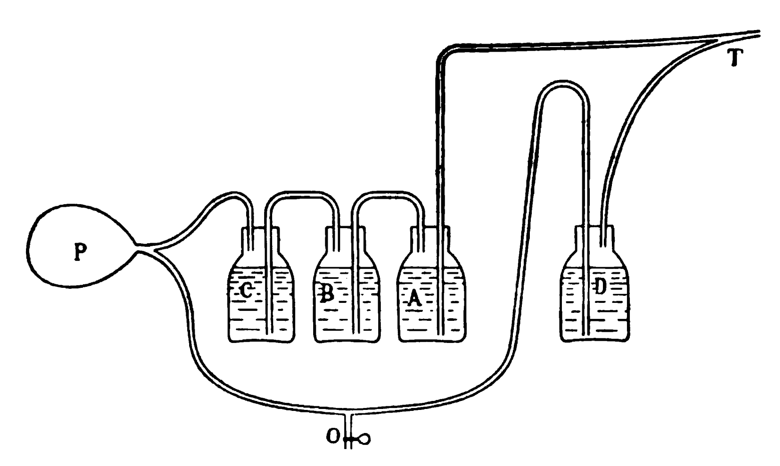


Fig. 1. — Schéma de l'appareil servant à pratiquer la respiration artificielle. T, Canule trachéale bifurquée. P, Poire en caoutchouc aspirant l'air pulmonaire à travers les flacons à Baryte A, B, C, et le réinjectant à travers le flacon à Baryte D.

de manière à pouvoir remplacer ceux dans lesquels l'eau de baryte a été troublée.

L'expérience est prolongée jusqu'au moment où l'eau de baryte ne se trouble plus d'une manière appréciable. On réunit alors le liquide de chaque série de flacons, on en mesure le volume, on laisse déposer le précipité de carbonate de Ba, on décante le liquide clair et on dose l'alcalinité par une solution titrée d'acide oxalique. La différence entre l'alcalinité primitive de la baryte et celle qu'on trouve après l'expérience, permet de calculer la quantité de CO^2 éliminée par les poumons de l'animal.

Dans une série d'expériences, j'ai en outre établi la quantité de CO^2 qui est restée dans le sang et dans les tissus.

IV. — Quantité de CO^2 éliminée par les chiens respirant dans l'air.

La quantité de CO^2 éliminée par des chiens respirant librement à l'air a été déterminée par Regnault et Reiset (1) dans leurs recherches classiques. Ces auteurs ont trouvé comme moyenne de 12 expériences un dégagement de 600 centimètres cubes de CO^2 par heure et par kilo d'animal.

Les animaux sur lesquels j'expérimentais, étaient attachés sur la table, et avaient une canule dans la trachée. Les conditions étaient donc un peu

(1) Regnault et Reiset. *Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes.* Annales de chimie et de phys. (3e série) 1849, XXVI, 299.

différentes de celles où se trouvaient les chiens de REGNAULT et REISET. Aussi ai-je fait quelques expériences préliminaires pour connaître la quantité de CO^2 que les chiens éliminent dans ces conditions. Au moyen d'un système de soupapes, l'air d'inspiration provenait directement de l'atmosphère et l'air d'expiration traversait des flacons contenant de la baryte titrée.

Voici les résultats que j'ai obtenus.

Expérience. I. — Chien A, adulte, de 12600 gr.

CO^2 éliminé en 1 h. 30′ = 9260 cc., soit par kilo et par h. = 490 cc.

Expérience. II. — Chienne B, jeune, de 9100 gr.

CO^2 éliminé en 1 h. 30′ = 7640 cc., soit par kilo et par h. = 560 cc.

Expérience. III. — Chienne C adulte de 6200 gr.

CO^2 éliminé en 1 heure = 3350 cc., soit par kilo et par h. = 540 cc.

La moyenne de CO^2 éliminé dans ces trois expériences a été de 530 cc. par kilo et par heure. Ce chiffre est inférieur à celui trouvé par REGNAULT et REISET, mais il ne s'en éloigne toutefois pas très considérablement.

V. — QUANTITÉ DE CO^2 ÉLIMINÉE EN CIRCULATION ANAÉROBIE.

Dans cette série d'expériences, j'ai employé la méthode telle que je l'ai décrite. J'indique entre parenthèse le temps pendant lequel on a fait passer les gaz de la respiration à travers une série de flacons de baryte.

Expérience. IV. — Chien A (le même que dans l'expérience I, tué 4 heures après la fin de celle-ci) de 12400 gr.

La canule trachéale est fermée, et on la met en rapport avec les flacons de baryte 8 minutes après. On change les séries de flacons de baryte toutes les demi-heures.

CO^2 absorbé par la		première série de	flacons	(30′) =	860	cc.
CO^2	„	deuxième	„	(30′) =	410	„
CO^2	„	troisième	„	(30′) =	280	„
CO^2	„	quatrième	„	(30′) =	70	„
			Total de CO^2	éliminé =	1620	„
CO^2 éliminé par kilo d'animal =					130	„

Expérience V. — Chienne B (la même que dans l'expérience II, tuée 4 h. 30′ après la fin de celle-ci) de 9000 gr.

L'asphyxie de l'animal est produite en mettant immédiatement la canule

en rapport avec les flacons de baryte. On change les séries de flacons de baryte toutes les demi-heures.

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(30') =	480 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(30') =	340 „
CO^2 „	troisième	„	(30') =	230 „
CO^2 „	quatrième	„	(30') =	90 „
		Total de CO^2 éliminé	=	1140 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal			=	126 „

Expérience VI. — Chien D adulte de 22500 gr.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente :

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(30') =	1560 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(30') =	940 „
CO^2 „	troisième	„	(30') =	680 „
CO^2 „	quatrième	„	(30') =	320 „
		Total de CO^2 éliminé	=	3500 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal			=	156 „

Expérience VII. — Chien de 8800 gr.

La canule trachéale est fermée et on la met en rapport avec les flacons de baryte neuf minutes après. On change les séries de flacons de baryte toutes les demi-heures.

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(30') =	440 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(30') =	300 „
CO^2 „	troisième	„	(30') =	180 „
CO^2 „	quatrième	„	(30') =	60 „
		Total de CO^2 éliminé	=	980 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal			=	112 „

Expérience VIII. — Chienne C de 6100 gr. (la même que dans l'expérience III, tuée 4 heures après la fin de celle-ci).

L'asphyxie de l'animal est produite en mettant immédiatement la canule trachéale en rapport avec les flacons de baryte. On change les séries de flacons de baryte tous les quarts d'heure.

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(15')	=	270 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(15')	=	160 „
CO^2 „	troisième	„	(15')	=	140 „
CO^2 „	quatrième	„	(15')	=	110 „
	Total de CO^2 éliminé dans une heure			—	680 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal dans une heure				=	108 „

Expérience IX. — Chien F adulte de 4800 gr.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente.

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(15')	=	230 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(15')	=	160 „
CO^2 „	troisième	„	(15')	=	170 „
CO^2 „	quatrième	„	(15')	=	130 „
	Total de CO^2 éliminé dans une heure			=	690 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal dans une heure				=	144 „

Expérience X. — Chien G adulte de 7600 gr.

La canule trachéale est fermée et on la met en rapport avec les flacons de baryte neuf minutes après. On change les séries de flacons de baryte tous les quarts d'heure.

CO^2 absorbé par la	première	série de flacons	(15')	=	270 cc.
CO^2 „	deuxième	„	(15')	=	180 „
CO^2 „	troisième	„	(15')	=	110 „
CO^2 „	quatrième	„	(15')	=	90 „
	Total de CO^2 éliminé dans une heure			=	650 „
CO^2 éliminé par kilo d'animal dans une heure				=	86 „

D'après ces expériences, nous pouvons déjà faire les constatations suivantes. L'élimination de CO^2 est naturellement plus considérable dans les premières minutes, soit parce que le poumon renferme une quantité notable de ce gaz, soit parce que le sang et les tissus en contiennent beaucoup. Le dégagement de CO^2 reste ensuite presque constant pendant une demi-heure (expériences VIII et IX), puis il diminue considérablement. Après une heure et demie de circulation anaérobie, on ne peut plus extraire, par ma méthode, que de très faibles quantités de CO^2. La marche de l'élimination de CO^2 ne présente pas de différence appréciable entre les cas où on a laissé accumuler le CO^2 dans l'organisme en fermant la trachée (expériences IV, VII, X) et

les cas où on a empêché cette accumulation en absorbant le CO^2 dès le commencement de l'asphyxie (expériences V, VI, VIII, IX).

J'exposerai plus tard les considérations sur les rapports entre les quantités de CO éliminé et le poids de l'animal.

VI. — Quantité de CO^2 restant dans l'organisme après la circulation anaérobie.

Dans les expériences qui suivent, j'ai dosé, outre le CO^2 dégagé par les poumons, le CO^2 qui est resté dans le sang et dans les tissus. Dans ce but, à la fin de l'expérience, on introduit une canule dans la veine cave inférieure au niveau du thorax, on aspire au moyen d'une grosse seringue un volume donné de sang, et on le porte dans un ballon où on a fait le vide. On extrait les gaz par les procédés habituels au moyen de la pompe à mercure. Quant aux tissus, on prend les muscles de la masse sacro-lombaire, le foie, la rate, les reins, les poumons, le cerveau. Les muscles sont broyés à part; les autres organes sont mélangés et broyés ensemble. L'èxtraction de CO^2 dans quelques cas, a été faite immédiatement. Cent grammes de la bouillie obtenue par le broiement des tissus sont introduits dans un petit flacon de la capacité de 250 cc. environ ; le flacon est complètement rempli avec l'eau distillée et maintenu à très basse température jusqu'au moment de l'extraction des gaz. Le flacon est alors réuni au moyen d'un large tube en verre avec le ballon adapté à la pompe à mercure, et on extrait les gaz comme d'habitude. Dans d'autres cas on a mis les tissus broyés dans une solution de potasse caustique pendant 24 heures, on a décanté une partie du liquide, on l'a porté dans le ballon de la pompe, on a acidifié par l'acide sulfurique et on a extrait les gaz (procédé employé par P. Bert, par Pflüger, etc.)

Expériences XI. — Chienne H adulte de 16200 g.

La canule trachéale est fermée et on la met en rapport avec les flacons de baryte 9 minutes après. On change les séries de flacons de baryte toutes les demi-heures.

Le CO^2 du sang et des organes est extrait immédiatement à la fin de l'expérience.

CO^2 absorbé par la	première série de flacons		(30')	= 1030	cc.
CO^2	„	deuxième „	(30')	= 620	„
CO^2	„	troisième „	(30')	= 540	„
CO^2	„	quatrième „	(30')	= 50	„
		Total de CO^2 éliminé		= 2240	„

CO^2 éliminé par kilo d'animal	=	138	cc.
CO^2 trouvé en 100 cc. de sang	=	8,7	„
CO^2 „ 100 gr. de muscles	=	5,9	„
CO^2 „ 100 gr. d'organe	=	6,6	„

Expérience XII. — Chienne I jeune de 10600 gr.

L'expérience a été faite d'une manière analogue à la précédente.

CO^2	absorbé par la première	série de flacons	(30')	=	650	cc.
CO^2	„ deuxième	„	(30')	=	390	„
CO^2	„ troisième	„	(30')	—	160	„
CO^2	„ quatrième	„	(30)	=	110	„
		Total de CO^2 éliminé		=	1310	„

CO^2 éliminé par kilo d'animal	=	123	cc.
CO^2 trouvé en 100 cc. de sang	=	10,2	„
CO^2 „ 100 gr. de muscles	=	5,4	„
CO^2 „ 100 gr. d'organe	=	7,8	„

Expérience XIII. — Chien K adulte de 7300 gr.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente.

CO^2	absorbé par la première	série de flacons	(30')	=	630	cc.
CO^2	„ deuxième	„	(30')	=	340	„
CO^2	„ troisième	„	(30')	=	150	„
CO^2	„ quatrième	„	(30')	-	40	„
		Total de CO^2 éliminé		-	1160	„

CO^2 éliminé par kilo d'animal	=	159	cc.
CO^2 trouvé en 100 cc. de sang	=	4,8	„
CO^2 „ 100 gr. de muscles	=	3,9	„
CO^2 „ 100 gr. d'organe	=	4,2	„

Expérience XIV. — Chien L adulte de 19700 gr.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente.

CO^2	absorbé par la première	série de flacons	(30')	=	980	cc.
CO^2	„ deuxième	„	(30')	=	740	„
CO^2	„ troisième	„	(30')	-	330	„
CO^2	„ quatrième	„	(30')	=	140	„
		Total de CO^2 éliminé		=	2190	„

CO^2 éliminé par kilo d'animal	= 111	cc.
CO^2 trouvé en 100 cc. de sang	= 9,7	„
CO^2 „ 100 gr. de muscles	= 6,4	„
CO^2 „ 100 gr. d'organe	= 7,2	„

Expérience. XV. — Chien M jeune de 8200 gr.

Le CO^2 des muscles et des organes est extrait en les gardant pendant 24 heures dans KOH. Pour le reste comme dans les expériences précédentes.

CO^2 absorbé par la première série de flacons (30')	= 790	cc.
CO^2 „ deuxième „ (30')	= 420	„
CO^2 „ troisième „ (30')	= 130	„
CO^2 „ quatrième „ (30')	= 70	„
Total de CO^2 éliminé	= 1410	„
CO^2 éliminé par kilo d'animal	= 172	„
CO^2 trouvé en 100 cc. de sang	= 5,1	„
CO^2 „ 100 gr. de muscle	= 2,9	„
CO^2 „ 100 gr. d'organe	= 4,8	„

Les résultats exposés dans les 5 expériences précédentes nous permettent d'établir d'une manière approximative la quantité de CO^2 qui est restée dans l'organisme à la fin de l'expérience. Prenons un chien de 10 kilogr. Nous savons que chez le chien, les muscles striés constituent environ la moitié du corps (5000 gr.); le sang, la treizième partie (770 gr.); les os, la cinquième partie (2000 gr.); les autres organes, en négligeant les parties soustraites à la circulation, la cinquième partie (2000 gr.).

Or les os, d'après les résultats de PFLÜGER (1) ne renferment presque point de CO^2 à l'état de combinaison faible; on peut donc les négliger.

En prenant la moyenne des résultats trouvés dans les 5 expériences exposées dans ce chapitre, nous obtenons les valeurs suivantes :

Le CO^2 resté dans le sang a été en moyenne de	7,7 °/o	
„ „ les muscles „	4,9 °/o	
„ „ autres organes „	6,1 °/o	

En établissant le calcul pour un chien de 10 kilogr., nous aurions 59 cc. de CO^2 dans le sang; 245 cc. dans les muscles; 122 dans les autres organes,

(1) PFLÜGER. *Bestimmung der Kohlensäure der lebendigen Knochen.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1877, XV, 366.

c'est-à-dire un total de 426 cc. de CO^2 dans tout le corps, et 42,6 cc. par kilo d'animal.

Il va sans dire que ces chiffres ne peuvent être qu'approximatifs, mais ils ne doivent pourtant pas être trop éloignés de la réalité.

Chez plusieurs animaux, j'ai recherché la réaction du sang et des tissus. Le sang pris après une heure de circulation anaérobie est très faiblement alcalin; après une heure et demie il est neutre ou très faiblement acide; après deux heures il a été presque toujours nettement acide. Les tissus présentent aussi une légère acidité, après deux heures de circulation anaérobie. La réaction a été constatée au papier de tournesol.

VII. — Récapitulation et discussion des résultats précédents.

Les chiffres fournis par les expériences que j'ai rapportées peuvent être résumés dans le petit tableau suivant, où j'ai pris la moyenne des valeurs obtenues.

Les chiffres sont rapportés à un kilogr. d'animal. Les minutes représentent la durée du passage des gaz pulmonaires à travers les flacons de baryte Dans la colonne I, sont rapportées les quantités moyennes de CO^2 éliminées. pendant les premières 15 minutes; dans la colonne II, celles éliminées dans les 30 premières minutes; dans la colonne III, celles éliminées depuis 30 minutes à une heure; dans la colonne IV, celles éliminées depuis une heure à une heure et demie, et dans la colonne V, celles éliminées depuis une heure et demie à deux heures.

Tableau.

CO^2 éliminé par kilogramme d'animal.

A l'air	En circulation anaérobie.							
15'	I 0'-15'	II 0'-30'	III 30'-60'	IV 60'-90'	V 90'-120'	VI total de CO^2 dégagé en 2 heures	VII CO^2 resté dans le corps	total de CO^2 obtenu (VI+VII)
135 cc.	42 cc.	65 cc.	39 cc.	23 cc.	6 cc.	133 cc.	42 cc.	175 cc.

En examinant ce tableau nous voyons d'abord que dès qu'on suspend l'hématose, la quantité de CO^2 éliminée par les poumons, en circulation anaérobie, tombe d'une manière considérable. La quantité de CO^2 dégagée dans les premières quinze minutes après le commencement de l'asphyxie est un tiers environ de celle qui s'élimine dans le cas de la respiration normale. L'élimination de CO^2 qui chez le chien respirant à l'air est de 540 cc. par kilog. et par heure, devient de 164 cc. dans la première heure de circulation anaérobie et de 29 cc. dans l'heure suivante. Le chien se comporte donc à ce point de vue bien différemment de la grenouille. Nous avons vu que les recherches de Pflüger et Aubert ont prouvé que la grenouille placée dans un gaz inerte continue à dégager pendant les premières cinq heures presque autant de CO^2 qu'à l'air. Il est facile de s'expliquer cette différence. Un chien produit par kilogr. d'animal, 13 fois environ plus de CO^2 qu'un kilogr. de grenouilles gardées à une température de 15-18°. (Regnault et Reiset). Chez le chien, dès que la production de CO^2 cesse, l'élimination tombe considérablement ; chez la grenouille au contraire, la production de CO^2 étant beaucoup plus faible, le CO^2 qui préexiste dans le corps suffit pendant quelque temps à fournir une quantité de CO^2 presque égale à celle qui s'élimine dans les conditions normales.

Mais ce qui est à remarquer, c'est qu'en circulation anaérobie, un kilogr. de grenouilles fournit une quantité de CO^2 qui se rapproche de celle fournie par un kilogr. de chien. En effet Pflüger a trouvé que pendant les cinq premières heures, (après ce laps de temps on n'obtient plus que des quantités très faibles), un kilogr. de grenouilles fournit 123 cc. de CO^2. Par ma méthode on extrait en moyenne 133 cc. de CO^2 par kilogr. de chien.

Les valeurs de CO^2 rapportées dans le tableau montrent qu'au moyen de la circulation anaérobie on peut extraire les trois quarts environ du CO^2 existant dans le corps.

Les expériences dont le résultat a été résumé dans le tableau permettent-elles d'admettre ou d'exclure la formation de CO^2 en l'absence d'oxygène chez le chien ? Pour donner une réponse à cette question, il faut calculer la quantité de CO^2 qui existe dans le corps au moment de l'asphyxie et celle que j'ai trouvée après deux heures de circulation anaérobie. Prenons de nouveau un chien de 10 kilogr. Les muscles, qui pèsent 5000 gr. environ, renferment d'après P. Bert 15 à 20 pour 100 de CO^2 : moyenne 17,5 cc. ; donc un total de 875 cc. de CO^2. Le sang pèse 770 gr. environ ; en considérant le CO^2 qui y existe déjà, et en ajoutant le CO^2 qui peut provenir de

l'O se trouvant normalement dans le sang, on a une moyenne de 56 cc. de CO^2 pour 100 de sang; donc un total de 431 cc. Les os, qui pèsent 2000 gr., peuvent être négligés. Quant aux autres organes, qui pèsent ensemble 2000 gr. environ, nous ne possédons pas, à ma connaissance, des données sur la quantité de CO^2 qu'ils renferment à l'état normal. Pour combler cette lacune j'ai fait des expériences sur deux chiens.

Après avoir tué l'animal par la saignée, on a pris 30 gr. de foie, 10 gr. de reins, 20 gr. de cerveau et 40 gr. de tube intestinal; on a réduit ces organes en bouillie et on a extrait le CO^2 par la pompe à mercure, dans un cas immédiatement, dans l'autre cas en plongeant la bouillie pendant 24 heures dans une solution de KOH. Or j'ai obtenu une fois 17 cc. 4 et l'autre fois 22 cc. 2 de CO^2 pour 100 gr. d'organes; en moyenne 19 cc. 8 de CO^2 pour 100; donc pour les 2000 gr. d'organes un total approximatif de 396 cc. Il faut ajouter le CO^2 qui peut être produit par l'intervention de l'oxygène existant dans les poumons au moment de la fermeture de la trachée, et qu'on peut évaluer à 100 cc. environ.

Nous aurons ainsi dans le corps, au moment de l'asphyxie complète, une quantité totale de 1800 cc. de CO^2 environ, c'est-à-dire 180 cc. par kilogr. d'animal.

Or j'ai trouvé comme moyenne du CO^2 obtenu après deux heures de circulation anaérobie le chiffre de 175 cc. par kilogr.

Nous voyons que les deux valeurs, du CO^2 calculé et du CO^2 retrouvé, sont très voisines. Je le répète, ces chiffres ne peuvent être qu'approximatifs. Toutefois ils montrent très clairement que chez le chien, on ne constate avec certitude aucune nouvelle formation de CO^2 après la suppression de l'oxygène. Tout le CO^2 qu'on extrait du corps de l'animal peut être considéré comme préexistant.

On ne peut donc pas accepter l'hypothèse de HERMANN, de HOPPE-SEYLER, de PFLÜGER, de STOKLASA que le CO^2 puisse se former par dédoublement ou par dissociation sans intervention d'oxygène. Est-ce à dire que le CO^2 soit dû à l'affinité directe de l'oxygène pour le carbone, c'est-à-dire qu'il soit un produit de combustion directe? Nullement. Il se pourrait que l'oxygène soit nécessaire pour aider des dédoublements ou des hydrolyses en se portant par exemple sur l'hydrogène, comme nous l'avons admis BACH et moi [1]. Nous pourrions par exemple supposer une analogie avec la réaction qui a lieu en

(1) BACH et BATTELLI, loc. cit.

mettant du zinc en présence de l'eau et de l'oxygène, réaction citée par TRAUBE [1]. Le zinc par lui-même est sans action sur l'eau; en l'absence d'oxygène il ne se produit aucune réaction. Mais si on fait arriver l'oxygène, celui-ci met en action son affinité pour l'hydrogène de l'eau, et le zinc peut alors dédoubler l'eau. Il se forme de l'hydrate de zinc et du peroxyde d'hydrogène.

En définitive nous ne pouvons qu'émettre des hypothèses sur la formation de CO^2 dans l'organisme; jusqu'ici ces hypothèses n'ont aucune base expérimentale.

VIII. — PRODUITS DE DISTILLATION DES TISSUS EN CAS DE CIRCULATION ANAÉROBIE.

Nous avons vu que STOKLASA admet que les extraits des tissus animaux peuvent décomposer le glucose avec formation d'alcool et de CO^2 en l'absence d'oxygène. Après avoir montré que cette réaction est due *in vitro* à la présence de microbes, j'ai voulu rechercher, si on peut obtenir des quantités appréciables d'alcool en pratiquant la circulation anaérobie prolongée d'après la méthode que j'ai décrite.

Plusieurs auteurs (HUDSON FORT, BÉCHAMP, RAJEWSKI, etc.) ont trouvé de l'alcool dans les tissus normaux des animaux.

ALBERTONI [2] arrive au contraire à un résultat négatif et NICLOUX obtient des chiffres si faibles qu'il ne peut pas décider si on se trouve ou non en présence d'alcool. En tout cas il s'agirait de quantités si minimes d'alcool qu'on peut supposer qu'il provient des fermentations microbiennes intestinales.

Dans les recherches que j'ai faites, j'ai utilisé les animaux qui m'avaient servi à l'extraction de CO^2. A la fin de l'expérience, c'est-à-dire après deux heures de circulation anaérobie, j'ai recueilli d'un côté le sang dans la veine cave en empêchant la coagulation par l'oxalate de K, et d'autre part j'ai pris des tissus (muscles, foie, cerveau), que j'ai rapidement broyés. J'ai neutralisé par $CO^3 Na^2$, j'ai distillé dans le vide et dans le produit de la distillisation j'ai dosé l'alcool d'après la méthode de NICLOUX [3]. Il faut bien

(1) ALBERTONI. *Sur la formation et la transformation de l'alcool et de l'aldéhyde dans l'organisme.* Arch. ital. de Biologie. 1888. IX, 168.

(2) NICLOUX. *Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool.* Paris 1900.

(3) TRAUBE. *Ueber Activierung des Sauerstoffes.* Ber. d. deut. chem. Gesellschaft. XV.

éviter d'alcaliniser fortement, car dans ce cas les substances albuminoïdes donnent par dédoublement de l'aldéhyde acétique, qui trouble les résultats.

Voici les quantités de subtances réductrices, calculées en alcool, que j'ai obtenues. Comme NICLOUX, je calcule ces substances en alcool, mais je ne puis pas affirmer qu'il s'agisse réellement d'alcool, n'ayant pas fait de recherches précises pour reconnaître la nature chimique de ces substances.

Expérience XVI. — Chien A (le même que dans l'expér. IV).
Sang : 200 cc. ont fourni 0cc.0014 d'alcool = 1/142.000 environ.
Foie : 200 gr.; muscles : 200 gr.; cerveau : 50 gr.;
Alcool obtenu : 0gr.0040 = 1/112.000 environ.

Expérience XVII. — Chienne B (la même que dans l'expér. V).
Sang : 150 cc. Alcool obtenu : 0gr.0007 = 1/215.000 environ.
Foie : 200 gr.; muscles : 200 gr.; cerveau 40 gr.
Alcool obtenu : 0gr.0016 = 1/275.000 environ.

Expérience XVIII. — Chien D (le même que dans l'expérience VI).
Sang : 300 cc. Alcool obtenu : 0gr.0009 = 1/330.000 environ.
Foie, 200 gr. ; muscles, 200 gr. ; cerveau, 50 gr.
Alcool obtenu : 0gr.0021 = 1/215.000 environ.

Nous voyons que la quantité de substances réductrices se trouvant dans les tissus après une circulation anaérobie prolongée, est extrêmement faible. Les valeurs que je viens de donner se rapprochent de celles qu'on obtient en distillant immédiatement les tissus d'un chien qu'on a tué par la saignée.

Dans les recherches qu'on fait in vitro pour étudier l'action des enzymes produisant la fermentation alcoolique, on emploie généralement des solutions concentrées de glucose. On aurait pu supposer que dans les expériences précédentes il ne s'est pas formé d'alcool, parce que la quantité de glucose dans le sang était trop faible. Dans le but d'écarter ce doute, j'ai fait les deux expériences suivantes :

Expérience XIX. — Chien adulte de 8100 gr., à jeûn depuis 16 heures.
Tué par arrêt du cœur en trémulations fibrillaires. Trachéotomie. On ouvre immédiatement le thorax. On bouche la trachée. On commence les compressions rythmiques du cœur et on injecte lentement dans la veine fémorale 130 cc. d'une solution de glucose à 25 %, c'est-à-dire 4 gr. de glucose par kilogr. d'animal. On continue le massage du cœur pendant deux heures. On recueille le sang dans la veine cave et on broie le foie et les muscles.

Sang, 200 cc ; foie, 200 gr. ; muscles, 200 gr.

Alcool obtenu : 0gr.0041 = 1/145.000 environ.

Expérience XX. — Chienne adulte de 7200 gr. en digestion.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente. On injecte dans la fémorale 140 cc. d'une solution de glucose à 30 °/o, c'est-à-dire 5gr.83 par kilogr. d'animal.

Sang, 150 cc. ; foie, 200 gr. ; muscles, 200 gr.

Alcool obtenu : 0gr.0016 = 1/340.000 environ.

Malgré la forte proportion de glucose existant dans le corps de l'animal, on n'obtient que de très faibles quantités de substances réductrices. Les tissus des animaux supérieurs ne possèdent donc pas la faculté de produire de l'alcool, lorsqu'ils sont privés d'oxygène. Ils ne se comportent pas comme les plantes, qui présentent, au contraire, comme on le sait, cette propriété (Müntz, Effront, etc.)

IX. — Recherches sur la décomposition de quelques substances dans le cas de circulation anaérobie.

Dans le but d'éclaircir quelques problèmes relatifs aux réactions chimiques qui ont lieu dans l'organisme, j'ai fait des expériences sur les acides de la série grasse. Ces acides présentent l'avantage de posséder une composition chimique assez simple ; on peut donc espérer arriver plus facilement à connaître par quels processus ils sont détruits dans l'organisme qu'en s'adressant à d'autres substances plus complexes.

J'ai étudié les acides pyruvique, acétique et formique.

Les recherches de Wöhler (1) avaient déjà montré que la plupart des sels des acides organiques sont décomposés par les animaux. L'urine devient alcaline et mousse lorsqu'on y ajoute un acide. La décomposition d'un acide organique a lieu avec une grande rapidité, car l'urine devient fortement alcaline quelques minutes après l'injection du sel respectif dans les veines. Ces expériences ont été confirmées par plusieurs auteurs. Or, on est frappé du fait montré par Schotten (2) que l'acide formique facilement oxydable par les moyens chimiques ordinaires, passe en grande partie dans l'urine, tandis que l'acide acétique, difficilement oxydable, est décomposé davantage.

(1) Wöhler *Versuche über den Uebergang von Materien in den Harn.* Zeits. f. Physiologie de Tiedemann et Treviranus, 1824, I, 125 et 290.

(2) Schotten. *Ueber die flüchtigen Säuren des Pferdeharns u. das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus.* Zeits. f. physiol. Chemie, 1883, VII, 375-383.

J'ai vérifié en grande partie l'exactitude des résultats de SCHOTTEN.

Pour expliquer cette différence, nous pouvons d'abord supposer que les reins laissent passer beaucoup plus facilement l'acide formique que l'acide acétique. Sans exclure complètement cette explication, je crois qu'elle n'est pas suffisante, car j'ai constaté que l'acide formique continue encore à être éliminé quelques heures après son injection. Il faut donc admettre ou bien que les processus d'oxydation qui s'accomplissent dans l'organisme sont différents de ceux qu'on emploie habituellement en chimie, ou bien que les tissus mettent en œuvre d'autres réactions pour décomposer les acides formique et acétique. Parmi ces réactions, celles qui paraissent les plus probables sont représentées par des processus de dédoublement.

POPOFF (1) avait trouvé que les microbes qui se trouvent dans la boue d'égoût décomposent l'acide formique avec dégagement d'hydrogène. HOPPE-SEYLER (2) a repris ces expériences et a montré que le dédoublement de l'acide formique se fait d'après l'équation suivante :

$$(H.CO.O)^2Ca + 2H^2O = CO^3Ca + H^2O + CO^2 + 2H^2.$$

HOPPE-SEYLER a montré en outre que la boue d'égout dédouble l'acide acétique en méthane et CO^2.

$$(CH^3.CO.O)^2Ca + H^2O = CO^3Ca + CO^2 + 2CH^4.$$

Nous pouvons nous demander si des réactions analogues se passent dans l'organisme des animaux supérieurs. On a constaté chez les animaux des traces d'hydrogène et de méthane dans l'air d'expiration (REGNAULT, etc.) Mais on peut supposer que ces faibles quantités de gaz proviennent des fermentations microbiennes intestinales.

Ainsi TRAUBE (3) nie la formation d'hydrogène dans l'organisme en l'absence d'oxygène. GAUTIER (4) avait trouvé que les muscles détachés du corps dégagent de l'hydrogène et de l'azote ; mais TISSOT (5) montre que ces gaz sont dus à l'intervention des microbes.

(1) LEO POPOFF. *Ueber die Sumpfgasgährung.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1875, X, 113-146.

(2) HOPPE-SEYLER. *Ueber die Processe der Gährungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1876, XII, 1-17.

(3) TRAUBE. Loc. cit.

(4) ARMAND GAUTIER. *Le fonctionnement anaérobie des tissus animaux* Arch. de physiol. normale et pathol., 1893, V (5), 1-6.

(5) TISSOT. *Sur le dégagement d'hydrogène et d'azote par les muscles isolés du corps.* Arch. de physiol. norm. et pathol. 1895, VII (5), 663-674.



J'ai pensé que par la circulation anaérobie prolongée à travers tous les organes on aurait dû constater plus facilement la formation d'hydrogène ou de méthane, dans le cas où ces gaz pourraient se développer en l'absence d'oxygène.

J'ai donc injecté chez des chiens de l'acétate ou du formiate et j'ai recherché si on pouvait observer soit la présence d'hydrogène ou de méthane, soit la simple décomposition de ces sels par la production de quantités considérables de carbonates alcalins.

Nous savons en outre par les expériences d'Araki (1) que chez un animal soumis à une certaine privation d'oxygène, l'acide lactique apparaît dans l'urine, et que dans ces conditions le lactate injecté sous la peau passe dans l'urine. Or, lorsqu'on oxyde faiblement l'acide lactique (par K^2MnO^4 par ex.), le premier produit d'oxydation est l'acide pyruvique : $CH^3.CO.CO.OH$. Celui-ci peut facilement être dédoublé par la chaux en aldéhyde et CO^2.

On pouvait supposer que dans les cas d'une oxygénation insuffisante, comme dans les expériences d'Araki, l'acide lactique ne peut pas se transformer en acide pyruvique; mais que si l'on fournit à l'organisme de l'acide pyruvique, celui-ci peut être décomposé en l'absence d'oxygène.

Pour vérifier cette hypothèse j'ai injecté du pyruvate à des chiens et j'ai pratiqué une circulation anaérobie prolongée.

Expérience XXI. — Chien adulte de 18300 gr. en digestion.

Trachéotomie. On produit l'asphyxie par fermeture de la canule trachéale. Dès que l'animal est insensible, on ouvre le thorax et on met le cœur à nu. On met la canule trachéale en rapport avec les flacons de baryte, et on fait la respiration artificielle avec de l'hydrogène, en même temps qu'on pratique le massage du cœur. On injecte dans la veine fémorale 100 cc. d'une solution de pyruvate de Na à 6 °/o. L'expérience est prolongée pendant deux heures et 10 minutes.

On distille l'eau de baryte à travers laquelle ont passé les gaz de la respiration; on ne constate pas la moindre trace d'aldéhyde.

Le sang est recueilli dans la veine cave; on ajoute du Fl Na pour empêcher la coagulation. Une partie est centrifugée. Le sérum est légèrement acide. Une autre partie du sang (100 cc.) est distillée dans le vide. On ne constate pas d'aldéhyde. Le foie et les muscles broyés et distillés ne

(1) T. Araki. *Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprozesse in Folge von Sauerstoffmangel* Zeitr. f. physiol. Chemie, 1894, XIX, 422-475.

fournissent pas non plus d'aldéhyde. 100 cc. de sang, 200 gr. de foie et 200 gr. de muscles broyés, sont acidifiés par 50 cc. d'acide phosphorique. On distille dans le vide. Le distillat est très faiblement acide. Il n'y a que des traces de substances qui réduisent le bichromate de K.

Expérience XXII. — Chienne de 14600 gr. à jeûn depuis 16 heures.

L'expérience est faite d'une manière analogue à la précédente. On injecte 100 cc. de pyruvate de Na à 5 %. On obtient les mêmes résultats.

Ces deux expériences montrent qu'en circulation anaérobie, l'acide pyruvique n'est pas dédoublé en aldéhyde acétique ; qu'il n'est pas transformé en acides volatils tels que l'acide acétique ou formique ; qu'il n'est pas décomposé, du moins en quantité notable, car le sang est devenu acide.

Expérience XXIII. — Chien adulte de 19600 gr., en digestion. Trachéotomie. On ferme hermétiquement la canule trachéale. Dès que l'animal est devenu insensible, on ouvre le thorax et on met le cœur à nu. Injection dans la veine fémorale de 160 cc. d'une solution d'acétate de Na à 3 %, c'est-à-dire $0^{gr}.25$ d'acétate par kilogr. d'animal. On pratique les compressions rythmiques du cœur en laissant la canule trachéale toujours fermée.

On ne constate pas la formation de bulles gazeuses dans les vaisseaux.

Après un massage du cœur de deux heures, on recueille les gaz qui sont restés dans les poumons. On les porte dans un eudiomètre, on absorbe le CO^2 par une lessive de KOH ; on amène de l'oxygène dans l'eudiomètre et on fait passer l'étincelle électrique. On ne remarque aucun changement dans le volume des gaz.

On prend 300 cc. de sang dans la veine cave ; on extrait les gaz par la pompe à mercure, et on les porte dans l'eudiomètre. On absorbe le CO^2 par une lessive de KOH et on trouve $108^{cc}.7$ de CO^2. On amène l'oxygène dans l'eudiomètre et on fait passer le courant électrique. On ne constate aucun changement dans le volume des gaz.

Une partie du sang est additionnée d'oxalate de K, et centrifugée. Le plasma est légèrement acide.

Expérience XXIV. — Chien de 7200 gr., à jeûn depuis 18 heures.

Expérience analogue à la précédente.

On injecte lentement dans la veine fémorale 90 cc. d'une solution d'acétate de Na à 8 %, c'est-à-dire un gramme d'acétate par kilogr. d'animal.

Les résultats ont été les mêmes que dans l'expérience précédente.

Expérience XXV. — Chienne de 9700 gr. à jeûn depuis 18 heures.

Trachéotomie. La canule trachéale est mise directement en rapport avec le système fermé de flacons de baryte, comme dans la figure et on fait la respiration artificielle au moyen de la poire en caoutchouc. Bientôt l'animal meurt asphyxié; on fait le massage du cœur pendant cinq minutes, et on ferme alors hermétiquement la canule trachéale. On a ainsi évité l'accumulation de CO^2 dans l'organisme.

La fin de l'expérience est menée comme les deux précédentes; on obtient les mêmes résultats.

On a injecté dans la veine fémorale 100 cc. d'une solution d'acétate de Na à 5 °/₀, c'est-à-dire $0^{gr}.50$ environ d'acétate par kilogr. d'animal.

Expérience XXVI. — Chienne de 14100 gr. en digestion.

On procède comme dans l'expérience XXIII. On injecte dans la veine fémorale 95 cc. d'une solution de formiate de Na à 3 °/₀, c'est-à-dire $0^{gr}.20$ de formiate par kilogr. d'animal.

Après un massage du cœur prolongé pendant deux heures, on ne peut constater la moindre trace d'hydrogène ou de méthane ni dans le sang ni parmi les gaz renfermés dans les poumons. Le plasma sanguin est légèrement acide.

Expérience XXVII. — Chien adulte de 5 kilogr. en digestion.

On procède comme dans l'expérience précédente. On injecte dans la veine fémorale 100 cc. d'une solution de formiate de Na à 5 °/₀, c'est-à-dire 1 gr. de formiate par kilogr. d'animal.

Les résultats ont été les mêmes.

Expérience XXVIII. — Chien adulte de 5700 gr., à jeûn depuis 16 heures.

On procède comme dans l'expérience XXV. On injecte dans la veine fémorale 92 cc. d'une solution de formiate de Na à 3 °/₀, c'est-à-dire $0^{gr}.50$ de formiate par kilogr. d'animal.

Les résultats ont été les mêmes que dans les expériences précédentes.

Ces six dernières expériences nous montrent d'abord que l'organisme, en l'absence d'oxygène, ne possède pas la propriété de dédoubler l'acide acétique et formique avec dégagement de méthane ou d'hydrogène, comme peuvent le faire certains microbes. Ces acides ne sont pas davantage décomposés, en quantité considérable du moins, comme il arrive lorsque les tissus ont à leur

disposition de l'oxygène. En effet le sang devient acide après deux heures de circulation anaérobie, ce qui n'aurait pas lieu si l'acétate ou le formiate injectés avaient été décomposés avec formation de carbonate de Na. Du reste, en distillant le sang et les tissus acidifiés, on y observe la présence de quantités considérables d'acide acétique ou formique.

En définitive j'ai échoué dans mes tentatives de constater dans l'organisme animal une réaction chimique simple en l'absence d'oxygène. Je n'ai pu apporter aucun appui expérimental à l'hypothèse qui admet que, pour être brûlées, les substances difficilement oxydables se transforment d'abord par des processus anaérobiques, en substances facilement oxydables.

Résumé.

1. — Par des compressions rythmiques du cœur (massage du cœur) on peut chez le chien pratiquer une circulation de sang privé d'oxygène dans tout le corps pendant deux heures.

2. — Dans ces conditions, en faisant une respiration artificielle avec un gaz inerte, on peut extraire les trois-quarts environ du CO^2 total existant dans l'organisme. La proportion du CO^2 restant dans le sang est faiblement supérieure à celle qu'on trouve dans les tissus.

3. — L'élimination du CO^2 diminue considérablement dans les premières quinze minutes de circulation anaérobie, elle reste constante pendant une demi-heure environ; puis elle baisse de nouveau. Après 90 minutes, on n'obtient plus que de très faibles quantités de CO^2.

4. — La quantité de CO^2 trouvée après deux heures de circulation anaérobie est sensiblement égale à celle que le calcul montre devoir exister au moment de l'asphyxie.

5. — Chez les animaux supérieurs, il ne se forme donc pas de CO^2 en l'absence d'oxygène. L'hypothèse qui fait provenir le CO^2 d'un processus de dédoublement ou de dissociation, pouvant avoir lieu même en l'absence d'oxygène, n'est pas appuyée par l'expérience.

6. — Après deux heures de circulation anaérobie :

a) le sang devient nettement acide ;

b) le sang et les tissus ne renferment pas de substances réductrices (alcool ou autres) ni d'acides volatils en quantité supérieure à la normale ;

c) la quantité des substances réductrices, volatiles n'augmente pas par l'injection intra-veineuse de quantités considérables de glucose ;

d) le pyruvate de Na injecté ne fournit pas d'aldéhyde et il ne paraît pas être décomposé.

e) l'acétate et le formiate de Na injectés ne produisent pas d'hydrogène ou de méthane. Ils ne paraissent pas être décomposés car le sang devient acide.

[612.766] [Q 4150]

SUR LA PRÉCISION & LA SURETÉ DES MOUVEMENTS DE LA MAIN,

PAR W. EINTHOVEN.

(Laboratoire de Physiologie. Leyde.)

Les jeux de pur hasard sont depuis longtemps interdits par la loi en Hollande. Par contre, on y pratique fréquemment des jeux où, à côté du hasard, l'adresse personnelle du joueur peut exercer une certaine influence sur le résultat. Ainsi à Scheveningue, on offrait et on offre encore au public l'occasion de risquer son argent au " *jeu de poule* ". Le joueur doit faire rouler une boule sur une table qui porte une série de creux circulaires, peints de couleurs différentes. Il doit tâcher d'imprimer à la boule une vitesse et une direction telles, que celle-ci vienne s'arrêter dans un creux d'une couleur choisie d'avance. S'il y réussit, il gagne; sinon il perd la mise. Comme dans tous les jeux de ce genre, les conditions sont choisies de telle sorte que le propriétaire du jeu doit finir par gagner. Et spécialement pour ce *jeu de poule*, les conditions sont particulièrement défavorables au joueur. Ceci fut l'occasion pour le juge de se demander si au *jeu de poule*, le hasard ne joue pas un rôle tellement prépondérant, que la part que l'adresse des joueurs les plus exercés peut avoir sur le résultat, s'en trouve réduite à zéro ou presque à zéro. Dans ce cas, le *jeu de poule* serait un jeu de pur hasard et devrait comme tel être interdit par la loi.

Un certain nombre d'experts furent appelés par la justice à se prononcer sur des questions se rapportant au mécanisme des appareils servant au jeu, tandis qu'on demanda au physiologiste jusqu'à quel point la main de l'homme est en état d'exécuter avec précision et sûreté un mouvement délicat.

Dans une réponse complète à ces questions, il y a lieu de tenir compte des différences individuelles. Il se trouvera sans doute des personnes qui à force d'application ou d'exercice, ou grâce à ces deux facteurs réunis, parviendront à acquérir la faculté d'exécuter un mouvement de la main avec plus de précision et de sûreté que la majorité de leurs semblables. On dira d'elles, qu'elles ont la " *main ferme* ". De plus, l'expérience médicale nous apprend que certains malades sont atteints de tremblements et par suite commandent les mouvements de leurs membres d'une façon moins parfaite que les personnes

saines. Mais des personnes saines peuvent également trembler soit habituellement, soit occasionnellement, par exemple quand elles se trouvent sous l'influence de la fatigue, d'émotions ou de certains poisons.

Je me suis limité à la question de savoir avec quelle précision l'homme moyen, placé dans des conditions normales, est capable de diriger les mouvements de sa main. Et pour pouvoir répondre jusqu'à un certain point à cette question, j'ai exécuté plusieurs séries de mensurations chez huit personnes âgées de 18 à 60 ans, toutes soit étudiants, soit employés au *Laboratoire de Physiologie* de Leyde.

Voici d'une façon succincte quels furent les résultats obtenus.

La première série fut exécutée de la façon suivante. Une feuille de papier millimétré est placée sur une table. Le sujet en expérience tient en main une pointe fine et doit tâcher de maintenir la pointe pendant dix secondes tout près et au-dessus d'un point de croisement donné des lignes du papier, mais sans toucher le papier. Pendant l'essai, le sujet est debout, les pieds appuyés sur un sol ferme, mais il ne touche aucun objet solide pouvant servir d'appui soit à la main, soit à une autre partie du corps.

Pendant les dix secondes, on voit la pointe se mouvoir manifestement au-dessus du papier millimétré. On évalue les écarts en dixièmes de millimètre et l'on note l'écart le plus considérable.

TABLEAU I.

Numéro d'ordre du sujet.	Age.	Écart maximum mm
1	60	2.0
2	42	0.5
3	36	0.5
4	29	0.7
5	22	0.7
6	22	1.0
7	22	1.5
8	18	0.4

Le tableau I donne les résultats. Comme on le voit, le maximum trouvé fut de 2 mm., le minimum, de $0^{mm}.4$.

Une deuxième série de mesures fut exécutée dans des conditions entièrement différentes. Le sujet était assis à son aise et pouvait appuyer la main et une grande partie de l'avant-bras sur un plan formant support fixe. Il devait au moyen de deux doigts faire exécuter des mouvements de glissement de va et vient à une bande rectangulaire de verre reposant sur le même plan fixe. Les mouvements de la plaque de verre étaient contrôlés au moyen d'un microscope avec oculaire à micromètre.

Le plan qui supportait la bande de verre ainsi que le bras du sujet, était constitué par une planche en chêne, de 60 cm. de long sur 10 cm. de large. Cette planche était appliquée par sa partie moyenne sur la platine du microscope et y était solidement fixée. Le milieu de la planche présentait une fenêtre correspondant au vide de la platine ; elle portait à ses extrémités des pieds avec vis calantes, de manière à s'appuyer encore à droite et à gauche d'une façon solide sur la table qui portait le microscope.

La bande de verre mesurait environ 30 cm. de long sur 6 cm. de large et était déposée sur la moitié gauche de la planche de chêne, tandis que le sujet appuyait son bras droit sur la moitié droite de la planche. L'une des extrémités *A* de la bande de verre se trouvait dans le champ du microscope et était saisie entre les doigts. Dans les mouvements de glissement en avant ou en arrière de l'extrémité *A*, la bande exécutait un mouvement de rotation autour de l'autre extrémité *B* comme centre. Cette extrémité *B* était chargée d'un poids. De cette façon, le mouvement imprimé par les doigts à l'extrémité *A*, était limité à un glissement dans une seule direction. Ce déplacement ne comportait qu'une fraction de millimètre et pouvait être considéré comme correspondant à un mouvement rectiligne, si l'on songe que le rayon *AB* mesurait 30 centimètres.

Pour faciliter la rotation de la lame de verre, on l'avait placée sur trois pieds fort bas ($1^{mm}5$ de hauteur) deux en *A*, le troisième en *B*.

Afin d'avoir un objet sur lequel la mise au point pût se faire facilement, on plaça en *A* sur la bande de verre, une micromètre-objectif de Zeiss. On choisit soit la ligne 0, soit la ligne 100, et on demanda au sujet de déplacer la bande de verre, de manière à amener la superposition exacte de cette ligne avec un trait donné du micromètre-oculaire. Le sujet contrôlait lui-même ses mouvements en regardant dans le microscope, tout en évitant soigneusement de toucher à l'oculaire.

Lorsque le sujet saisissait la bande de verre par les pieds près de A, les

parties saisies se déplaçaient d'autant ou d'à peu près autant que l'image vue dans le microscope.

Tous les sujets réussirent, après quelques tâtonnements, consistant à imprimer à la bande de verre des mouvements de glissement de va-et-vient, pendant quelques secondes, à l'amener à la place désignée et cela avec une exactitude voisine de la limite de l'observation microscopique.

Chaque division du micromètre oculaire valait 2.65 μ, au grossissement employé. On tolérait dans la mise au point une erreur de 1/4 de division, que l'on pouvait encore fort bien lire, et qui correspondait a environ 0.6 à 0.7 μ. Mais dans la plupart des cas, cette erreur ne fut même pas commise par le sujet en expérience. Les mises au point furent en général exécutées avec une erreur inférieure à 0.5 μ.

Le temps nécessaire au sujet pour atteindre le but proposé varia entre un minimum d'une seconde et un maximum de 45 secondes. Le tableau II donne pour chaque sujet la moyenne de trois déterminations exécutées consécutivement.

TABLEAU II.

Numéro du sujet en expérience.	Moyenne du temps nécessaire pour amener l'objet à sa place exacte.
1	23 sec
2	13 "
3	13 "
4	24 "
5	26 "
6	9 "
7	3 "
8	10 "

Dans une dernière série de mesures, on rechercha jusqu'à quel point on est capable de diriger un mouvement sans le contrôle des yeux, uniquement par le moyen du sens cutané, aidé éventuellement par le sens musculaire.

On utilisa le même appareil qui avait servi à la série précédente de mesures. Le sujet appuyait également la main droite et tout l'avant-bras sur la planche de chêne fixée à la platine du microscope. Mais cette fois, les mouvements étaient contrôlés par une autre personne. Le sujet fermait les yeux ou les dirigeait vers un point éloigné, tandis que celui qui exerçait le contrôle, regardait dans le microscope.

On employait un grossissement moins fort, choisi de manière qu'une division de l'oculaire-micromètre correspondit à 11 μ. Le sujet était invité à pousser successivement la bande de verre en avant, dans la même direction, à une distance correspondant chaque fois à cinq divisions de l'échelle micrométrique.

A chaque mouvement exécuté par le sujet, l'observateur énonçait à haute voix la lecture de l'espace parcouru. Afin de permettre au sujet de s'orienter plus ou moins, on faisait quelques essais préliminaires de lectures dont les résultats n'étaient pas notés. Puis on commençait à inscrire les valeurs trouvées.

On notait chaque fois comme erreur la différence en plus ou en moins dont le mouvement exécuté différait d'avec les cinq divisions proposées. Comme exemple, nous donnerons les valeurs fournies par le nº 8. Le sujet poussa successivement l'objet sur les divisions du micromètre oculaire notées dans la première colonne du tableau III.

TABLEAU III.

Lecture sur l'oculaire micrometre.	Valeur du déplacement en unités du micromètre.	Différence en plus ou en moins des 5 divisions convenues.
49		
44	5	0
36	8	— 3
32	4	+ 1
25	7	— 2
14	11	— 6
9	5	0
6	3	+ 2

La seconde colonne donne la valeur du déplacement en unités du micromètre ; tandis que la troisième colonne donne les écarts en plus ou en moins par rapport à la distance de 5 divisions dont on était convenu. On calcula la moyenne de l'écart au moyen des valeurs de la troisième colonne, prises toutes avec le signe +, ce qui donna pour ce sujet un écart moyen de 2 divisions ou $0^{mm}.022$.

Les valeurs du tableau IV ont été obtenues par la même méthode chez les différents sujets en expérience.

TABLEAU IV.

Numéro du sujet.	Ecart moyen pour un déplacement demandé de 0.055 mm.
1	0.050 mm.
2	0.030
3	0.022
4	0.032
5	0.040
6	0.083
7	0.020
8	0.022

Résumé.

1. Les expériences destinées à déterminer le degré de précision avec lequel nous sommes capables d'exécuter les mouvements de la main droite, furent faites sur huit personnes, âgées de 18 à 60 ans, fréquentant toutes le laboratoire de Physiologie de Leyde, et choisies, non d'après leur adresse personnelle, mais uniquement parce qu'elles étaient disposées à se prêter aux expériences.

2. Le sujet se tient debout sans appuyer ni le corps ni la main et porte de la main droite entièrement libre une pointe fine qu'il cherche à maintenir immobile pendant 10 sec. Dans ce cas, on constate que la pointe exécute des mouvements dont les écarts maxima varient entre $0^{mm}.4$ et 2^{mm}.

3. Si le sujet appuie la main sur une table fixe, il sera capable de déplacer un objet par glissement sur cette table avec une très grande précision. Si ce sujet placé dans des conditions favorables, peut contrôler le mouvement au moyen d'un microscope, il sera capable d'amener l'objet en quelques secondes à la place désignée d'avance. L'écart ne dépassa en général pas 1/2 à 3/4 de μ, et la durée moyenne du temps nécessaire au déplacement exact, varia entre 3 et 26 secondes.

Il y a lieu de mentionner expressément que dans les essais qui révélèrent un si étonnant degré de précision des mouvements de la main, la partie de l'objet que la main saisissait, éprouvait un déplacement égal à celui de la partie située dans le champ du microscope.

4. Si le mouvement de la main n'est pas contrôlé par l'œil, et si le sujet doit s'en rapporter à l'observation microscopique d'une autre personne, les mouvements seront exécutés avec une moindre précision. Cependant, même dans ces circonstances, il sera possible d'imprimer à l'objet de petits déplacements d'une étendue convenue à l'avance, et cela avec une assez grande exactitude. Si l'on convient d'exécuter des déplacements successifs de $0^{mm}.055$, les écarts moyens ne dépassent pas $0^{mm}.020$ à $0^{mm}.083$.

Si la main est appuyée d'une façon incomplète, les mouvements seront sans doute exécutés d'une façon moins précise que si elle avait un appui ferme et complet, plus précise cependant que si la main était tout à fait libre. Les conditions dans lesquelles la plupart des mouvements habituels de la vie sont exécutés, sont sans doute en général comprises entre ces deux extrêmes.

[612.16] [Q 5534]

LE DICROTISME ARTÉRIEL EST-IL D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE ?

PAR F. PHILIPS.

(Institut de Physiologie. Liége.)

Il peut sembler fastidieux de reprendre encore une fois la question de l'origine périphérique du *Dicrotisme artériel*. A notre avis, cette question est depuis longtemps résolue négativement. Les travaux de Marey et de son école, ceux d'un grand nombre de ses imitateurs, ont surabondamment prouvé que l'*ondulation dicrote* a une origine centrale et qu'elle progresse du cœur à la périphérie, avec approximativement la même vitesse que l'onde principale. Il suffit, pour s'en convaincre, d'enregistrer simultanément sur un grand chien, le pouls de l'*artère carotide*, le plus près possible du cœur, et celui de la *crurale*, le plus loin possible du centre. On constatera que l'*ondulation dicrote* arrive à la crurale avec le même retard par rapport au pouls de la carotide que l'ondulation principale. Je renverrai par exemple aux tracés publiés il y a quelques années par V. Willem (1) et par Jacqué (2), et me borne à reproduire un tracé comparatif de carotide et de crurale emprunté à la collection de graphiques de l'Institut de physiologie de Liége.

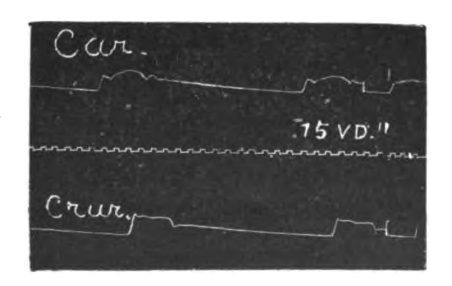


Fig. 1. — Pulsations carotidiennes et crurales, enregistrées simultanément chez le Chien au moyen de deux sphygmoscopes (modèle Fredericq). Temps en quinzièmes de seconde. Le début du dicrotisme se montre plus tôt dans la carotide que dans la crurale (propagation centrifuge).

D'ailleurs, le dicrotisme — s'il est d'origine périphérique et de propagation rétrograde — doit disparaître, lorsque nous éliminons la cause périphérique

(1) Victor Willem. *Note sur l'origine du dicrotisme et des ondulations du plateau systolique de la pulsation artérielle.* Trav. du labor. Liége, 1893-1895, V, 87-96, 12 fig.

(2) L. Jacqué. *Le tracé de la pulsation artérielle chez le chien.* Trav. du labor. Liége, 1901, VI, 115-122, 19 fig.

de sa production ; et ceci peut se faire en fermant tous les vaisseaux artériels à la base du cœur. Dans ces conditions, la réflexion périphérique étant rendue impossible, les tracés recueillis sur ces culs-de-sac artériels ne devraient plus montrer de dicrotisme.

J'ai fait des expériences à ce sujet chez le chien (anesthésie par morphine et chloroforme; respiration artificielle à air chaud). Elles consistaient à lier le tronc brachio-céphalique et l'aorte thoracique, à la partie descendante de sa crosse, en même temps qu'on enregistrait les pulsations de la sous-clavière gauche, (liée périphériquement), au moyen du sphygmoscope (modèle FREDERICQ) ou de notre tambour explorateur.

Or, sur tous les tracés obtenus — outre le ralentissement et l'augmentation d'amplitude considérables des pulsations — l'ondulation dicrote apparaissait nettement dans la phase diastolique du tracé, preuve évidente de son origine centrale.

Cependant, dans un travail récent, LOHMANN [1] développe des arguments nouveaux en faveur de la thèse de l'origine périphérique et de la propagation rétrograde (par *réflexion*) du dicrotisme. Admettons, dit LOHMANN, que le dicrotisme naisse par réflexion de l'onde principale, celle-ci revient vers le cœur. Dans ce cas, chez les très petits animaux, la distance parcourue étant faible, l'intervalle de temps qui sépare l'aller et le retour de cette onde, c'est-à-dire la distance entre l'ondulation principale et l'ondulation dicrote du tracé artériel devient insensible : les deux ondes se confondent, de manière à n'en faire qu'une ; le dicrotisme semblera faire défaut.

Si au contraire, le dicrotisme naît, comme le veut MAREY, à l'origine de l'aorte, et se propage du centre à la périphérie, on le retrouvera aussi bien là où l'arbre circulatoire a une étendue réduite, que là où il est très développé. Or, LOHMANN, en appliquant un manomètre très sensible, le *Tonographe* élastique (*Gummitonograph*) d'ISHIHARA [2] sur la carotide de mammifères de petite taille (lapins d'environ 850 gr. et cobayes) a obtenu de nombreux tracés, sur lesquels chaque pulsation se marque par une onde simple, sans trace de dicrotisme. En se plaçant dans des conditions convenables, il recueillit également des tonogrammes sans onde dicrote, chez le chien.

(1) A. LOHMANN (Marburg). *Ueber die Entstehung des Dikrotismus.* Arch. f. d. g. Physiol. 1903, XCVII, 438-456, 38 fig.

(2) ISHIHARA *Ueber einen für Unterrichtszwecke vereinfachten Gummitonographen.* Arch. f. d. g. Physiol. 1903, XCVII, 429-437, 5 fig.



L'expérience donne donc tort à la théorie de la propagation centrifuge, qui attribue le dicrotisme à la clôture des sigmoïdes aortiques. Comme le fait observer LOHMANN, elle ne prouve pas directement la réalité de la théorie de la réflexion et de la propagation rétrograde, centripète, mais elle s'accorde fort bien avec cette théorie. LOHMANN répond d'avance à ceux qui seraient tentés d'incriminer la sensibilité du manomètre d'ISHIHARA. Il a fait différents essais destinés à montrer que son manomètre est capable de traduire fidèlement de petites ondulations, de minimes pulsations de la valeur de celles dont il s'agit. La méthode ***hémautographique*** l'a confirmé dans la conviction que l'onde dicrote peut faire défaut dans le tracé de pulsation artérielle des petits mammifères.

Et cependant, l'examen de certains graphiques de pulsation carotidienne du chien (Fig. 1, p. 444, Fig. 18a, p. 449) du mémoire de LOHMANN, ou du chat (Fig. 4, p. 435), du mémoire d'ISHIHARA [1], enregistrés avec le *Gummitonograph,* nous laisse l'impression que ces graphiques sont légèrement déformés par le facteur élastique du manomètre d'ISHIHARA. Il en va d'ailleurs de même pour les tracés recueillis avec les *Manomètres* de HÜRTHLE, de GAD, de v. FREY et avec le *Sphygmoscope* de CHAUVEAU-MAREY (modèle FREDERICQ). Tous ces appareils déforment légèrement la courbe et fournissent des tracés dont les angles sont émoussés, arrondis.

Le *Sphygmographe* seul (ou la méthode assez compliquée d'enregistrement photographique de BAYLISS et STARLING) donne des résultats irréprochables. DONDERS avait soumis le sphygmographe à transmission à une critique expérimentale sévère : cet instrument a victorieusement traversé les multiples épreuves auxquelles il fut soumis. Il rend fidèlement les ondes du même ordre que les plus petites inflexions d'un tracé carotidien de lapin ou de cobaye.

C'est ce qui nous a engagé à reprendre les expériences de LOHMANN, avec un *Sphygmographe à transmission* très sensible.

La fig. 2 représente, à la moitié environ de la grandeur naturelle, la capsule à air servant d'*Explorateur* de l'onde artérielle.

La plaque *e* recourbée en forme de gouttière se glisse sous l'artère. Au moyen de la vis *v*, agissant sur la crémaillière *cr*, on abaisse graduellement la capsule à air *c* jusqu'à ce que la tige *b*, fixée à la membrane de la capsule,

(1) ISHIHARA *Ueber einen für Unterrichtszwecke vereinfachten Gummitonographen.* Arch. f. d. g. Physiol. 1903, XCVII, 429-437, 5 fig.

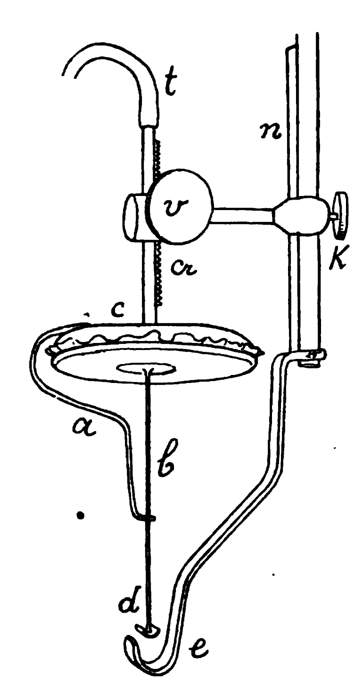


Fig. 2. — Tambour explorateur du Sphygmographe à transmission applicable aux petits animaux. L'artère se place entre *d* et *e*.

vienne déprimer légèrement la portion supérieure de l'artère, par l'intermédiaire de la demi-gouttière métallique *d*. Les pulsations artérielles agissent donc par l'intermédiaire de la tige *b* sur l'air de la capsule et se transmettent par le tube *t* à un tambour à levier (petit modèle Blix à membrane en celluloïde). Les graphiques sont recueillis sur papier légèrement enfumé enroulé autour du cylindre de Blix (à moteur électrique) animé d'une vitesse de 5 mm. à la seconde. La lame métallique *a* sert à maintenir la tige *b* perpendiculairement à la membrane du tambour *c*. La vis *k* permet de fixer l'appareil sur la tige prismatique *n*.

Nous avons appliqué notre sphygmographe à transmission sur la carotide, sur l'aorte thoracique (poitrine ouverte, respiration artificielle) et sur l'aorte abdominale (immédiatement au-dessus de sa bifurcation en iliaques primitives), chez de petits lapins (poids 520 gr., 525 gr., 620 gr., 690 gr., 750 gr.) et de petits cobayes (210 gr., 220 gr., 380 gr., 430 gr., 450 gr., 690 gr.). Nous avions soin de fermer le bout périphique du vaisseau par une pince à pression, pour nous placer dans les mêmes conditions expérimentales que Lohmann. Cependant, nous donnons également comme point de comparaison des tracés obtenus sans l'occlusion du vaisseau.

Tous les tracés que nous avons recueillis montrent une ascension brusque, un *plateau systolique*, plus ou moins ondulé, auquel fait suite une ligne de descente inclinée, *diastolique*, au début de laquelle se voit toujours une *ondulation dicrote* bien caractérisée. Nos graphiques pris sur de petits animaux rappellent tout à fait ceux que fournissent les artères du chien ou de l'homme. (Voir les tracés des fig, 3 et 4).

Si Lohmann, opérant comme nous, sur de petits lapins et de petits cobayes, n'a pu recueillir de tracés représentant l'ondulation dicrote, celà ne peut tenir qu'au manque de sensibilité de l'appareil enregistreur dont il s'est servi.

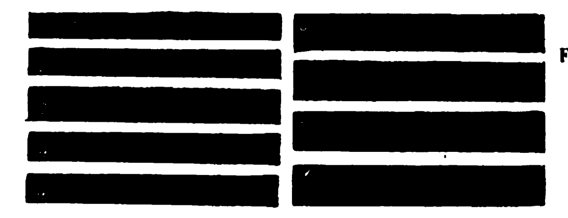


Fig. 3. — Tracés de pulsations artérielles recueillis sur de petits animaux au moyen du *Sphygmographe à transmission*. Vitesse du cylindre enregistreur : 5 mm. à la seconde.

1. — Carotide fermée. Lapin de 525 gr.
2. — » ouverte. »
3. — Aorte thoracique fermée. Lapin de 525 gr.
4. — Aorte thoracique ouverte. Lapin de 525 gr.
5. — Aorte thoracique fermée. Lapin de 750 gr.
6. — Carotide fermée. Cobaye de 210 gr.
7. — » » » 220 gr.
8. — » ouverte. » »
9. — » fermée. » 380 gr.



Fig. 4. — 10. — Pulsations carotidiennes recueillies au moyen du *Sphygmoscope* de Chauveau-Marey. Cobaye de 690 gr. 11. — Pulsations carotidiennes recueillies chez le même animal au moyen du *Sphygmographe à transmission*.

Comme nous l'avons dit plus haut, les tracés de carotide de chien qu'il publie nous rappellent les tracés obtenus avec le *Sphygmoscope* de Chauveau-Marey, ou avec les *Manomètres* de Gad ou de Hürthle, appareils dont la sensibilité laisse à désirer. Nous avons eu l'idée d'appliquer le *Sphygmoscope* à une carotide de cobaye et nous avons obtenus des tracés semblables à ceux de Lohmann (Voir fig. 4, nº 10), c'est-à-dire ne présentant plus trace de dicrotisme. La preuve que l'absence de dicrotisme est bien due ici à un manque de sensibilité de l'enregistreur, nous est fournie par le fait que l'explorateur de notre sphygmoscope, appliqué sur la même artère, nous fournit immédiatement des tracés typiques à plateau systolique et à ondulation dicrote ne laissant rien à désirer (Voir fig. 4, nº 11).

Résumé.

Contrairement à l'opinion de Lohmann, les artères des petits lapins et des cobayes fournissent des sphygmogrammes à onde dicrote bien développée, si l'on a soin d'employer un enregistreur suffisamment sensible, (sphygmographe à transmission spécial). La prétendue absence de dicrotisme chez les petits animaux ne peut donc être invoquée comme argument à opposer à la théorie de l'origine centrale (clôture des sigmoïdes artérielles) de l'onde dicrote. La propagation rétrograde de cette onde est contredite pour la comparaison des sphygmogrammes carotidiens et cruraux pris simultanément (chez le chien), et par les expériences dans lesquelles la propagation rétrograde est rendue impossible, et qui cependant fournissent des sphygmogrammes avec ondulation dicrote manifeste.

[612 17] [Q 5631]

L'ATRIOTOMIE TEMPORAIRE,
procédé nouveau d'exploration des fonctions du cœur,

PAR LÉON FREDERICQ.

(Institut de Physiologie. Université de Liège.)

J'AI décrit en 1885 (¹) un procédé nouveau d'exploration des fonctions des organes thoraciques. Le procédé consiste à ouvrir largement la paroi latéralede la poitrine par une incision linéaire, permettant de procéder à différentes manœuvres opératoires sur les gros vaisseaux du cœur, les poumons, les phréniques, etc. Ce temps de l'opération terminé, on referme exactement l'incision, on la recouvre de la peau, après avoir rétabli le vide pleural par insufflation pulmonaire, et l'animal se retrouve, au point de vue de la circulation pulmonaire et de la mécanique respiratoire, dans des conditions analogues à celles qui régnaient avant l'opération.

J'ai appliqué au cœur un procédé analogue, qui consiste à ouvrir temporairement l'oreillette droite par une incision linéaire, qui permet d'atteindre les valvules auriculo-ventriculaires ou la cloison inter-auriculaire, pour y pratiquer diverses opérations. On referme ensuite l'incision, et dans les cas favorables, les pulsations du cœur ne sont altérées que temporairement.

Voici les détails de l'opération. Sur un grand chien anesthésié par la morphine (1 ctg. par kilo d'animal), le chloral (20 ctg. par kilo d'animal), et le chloroforme (en inhalations), on met à nu la trachée et on y fixe une canule reliée au soufflet de l'appareil à respiration artificielle. On ouvre largement la poitrine par une incision en U, c'est-à-dire qu'on fait de chaque côté du thorax une incision parallèle au sternum, comprenant la section de cinq à six côtes, et que ces deux incisions sont réunies au niveau de l'extrémité inférieure du sternum par une troisième incision transversale. On soulève le grand lambeau osso-musculo-cutané ainsi formé, et on le rabat vers la tête, en luxant plus ou moins la partie supérieure du sternum. On lie la *veine azygos* et on passe des ficelles sous les deux *veines caves*. Quand tout est prêt pour l'incision de l'oreillette droite, on rend momentanément le cœur

(¹) LÉON FREDERICQ, *Procédé opératoire nouveau pour l'étude des organes thoraciques.* Trav. du labor. Liége, 1885-1886, I, 55-59.

plus ou moins exsangue, en faisant soulever par un aide, les liens passés sous les deux veines caves, de manière à arrêter la circulation de retour. Puis, on fait aux ciseaux, dans la paroi latérale de l'oreillette droite, une incision linéaire, allant de l'origine de la veine cave supérieure à celle de la veine cave inférieure. On laisse écouler le sang qui peut encore se trouver dans les cavités droites du cœur, et on l'étanche au moyen de petites éponges montées sur pinces. On pénètre ainsi directement dans les cavités droites du cœur, où l'on peut pratiquer diverses opérations, par exemple inciser le faisceau musculaire qui établit la communication entre la cloison inter-auriculaire et la musculature des ventricules. Pour refermer l'incision, on en saisit les bords entre les mors allongés de la *pince intestinale* de DOYEN (Pince pour la *gastro-entérostomie*), que l'on maintient fermés. (Voir fig. 1). Aussi-

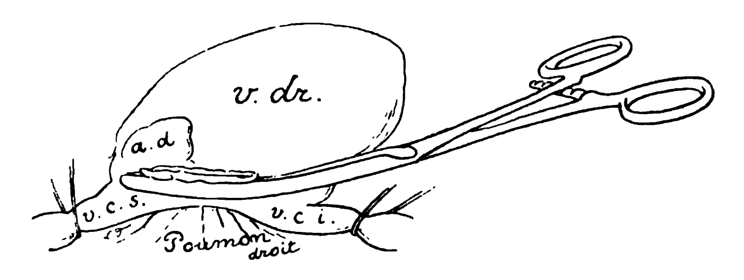


FIG. 1. — Cœur de chien montrant la pince de DOYEN en place, assurant l'occlusion de l'incision pratiquée dans l'oreillette droite.

a. d. auricule droite ; *v. dr.* ventricule droit ; *v. c. s.* veine cave supérieure ; *v. c. i.* veine cave inférieure.

tôt la clôture de l'oreillette assurée, on rétablit le cours du sang veineux, en relâchant les liens qui comprimaient les veines caves. Les ventricules continuent souvent à battre pendant toute l'opération, mais les oreillettes présentent ordinairement les trémulations fibrillaires aussitôt que l'on s'attaque à leurs parois.

Dans les cas les plus favorables — qui ne sont malheureusement pas les plus nombreux, — les oreillettes reprennent ultérieurement leurs battements. Il n'arrive que trop souvent que les ventricules eux aussi sont envahis par les trémulations fibrillaires, ce qui met fin à leurs battements. Il faut dans ce cas, attendre l'arrêt complet du cœur, et le ranimer ultérieurement, par une circulation artificielle, poussée dans l'aorte, d'après le procédé de LANGENDORFF. On peut se servir comme liquide nourricier, soit de *liquide de* LOCKE,

saturé d'oxygène, soit, ce qui vaut mieux, de sang de chien défibriné, dilué avec un égal volume de solution physiologique (NaCl 9 ‰), ou de *liquide de* Locke.

Résumé.

Sur un chien à poitrine ouverte, on arrête momentanément le retour du sang veineux, en comprimant les deux veines caves et en liant l'azygos. L'oreillette droite est ouverte par une incision linéaire, ce qui permet d'exécuter diverses opérations à l'intérieur du cœur, par exemple de sectionner le faisceau musculaire qui fait communiquer la musculature des oreillettes au niveau de la cloison inter-auriculaire avec la musculature des ventricules. Puis, on referme l'incision par application de la pince intestinale de Doyen, et on rétablit le cours du sang veineux. Si les pulsations du cœur ont cessé, on les ranime par une circulation artificielle de sang défibriné, d'après le procédé de Langendorff.

[612.842.4] [Q 7580]

LES FACTEURS DE LA DIGESTION PANCRÉATIQUE. SUC PANCRÉATIQUE, KINASE ET TRYPSINE, ANTI-KINASE,

PAR A. DASTRE ET H. STASSANO.

(*Laboratoire de physiologie de la Sorbonne.*)

A. — § I. — CIRCONSTANCES, OBJET ET RÉSULTATS DE CE TRAVAIL.

1. *Introduction. — Existence des anti-kinases dans le sérum sanguin et chez les parasites intestinaux.*

DANS la séance de la Société de Biologie du 27 janvier 1903 [1], nous avons annoncé l'existence d'une *anti-kinase*. Nous l'avions trouvée dans les tissus des parasites (*Taenias*, *Ascarides*) qui vivent dans l'intestin des vertébrés. Ces parasites, évidemment résistent à la protéolyse digestive. Ils échappent à l'action dissolvante du suc pancréatique mêlé au suc intestinal, *in vivo*, dans l'intestin de leur hôte ; on sait aussi qu'ils résistent *in vitro*, à la protéolyse pancréatique; c'est ce que nous ont appris les expériences de LÉON FREDERICQ, en 1878, sur l'*Ascaris marginata*.

(1) A. DASTRE et H. STASSANO. *Existence d'une anti-kinase chez les parasites intestinaux*. C. R. Soc. Biologie, 1903, 130.

Cette résistance remarquable à quoi est-elle due? Différentes réponses ont été faites à cette question. Il y en a trois que nous devons retenir. — On l'a attribuée, d'abord, à une *propriété vitale*. Le protoplasma vivant serait réfractaire à l'action des zymases protéolytiques, comme il l'est à la pénétration des matières colorantes et d'autres substances. La mort et les changements qu'elle amène lui feraient perdre cette propriété. Cette explication d'origine ancienne, a été reprise dans un travail de MATTHES (1) en 1893 et développée par CLAUDIO FERMI en 1894 (2). — La seconde explication, beaucoup plus proche de la vérité, est celle de E. WEINLAND, en 1902 (3). Ce physiologiste soutient que les tissus des parasites résistent aux ferments digestifs par la production d'anti-ferments, et particulièrement d'une anti-trypsine. — Une étude plus pénétrante nous a amenés à une troisième opinion, à l'idée d'un mécanisme différent. L'immunité des parasites intestinaux serait due à l'existence d'une substance qui porte son action non pas sur la trypsine même, mais seulement sur l'un des facteurs de cette trypsine, sur l'*entéro-kinase* de PAWLOW. Cette substance est une *anti-kinase*.

Notre communication amenait C. DELEZENNE (4) à déclarer, dans la même séance, que le sérum sanguin des mammifères contient, lui aussi, une *anti-kinase*. On sait que le sérum sanguin normal résiste à la digestion trypsique et empêche ou ralentit la protéolyse des albuminoïdes auxquels il est mêlé. Ce fait a été établi par les recherches de CL. FERMI. En 1894 cet observateur annonçait que le sérum sanguin (albumine vivante) non seulement résistait à la trypsine, mais qu'il l'annihilait et la détruisait. L'exactitude de cette action anti-protéolytique du sérum a été vérifiée trois ans plus tard, en 1897, successivement par PUGLIESE et COGGI (5), HAHN (6), CAMUS et GLEY (7), puis, plus tard, par LANDSTEINER (8), et, d'autres auteurs; P. ACHALME a

(1) M. MATTHES. *Untersuchungen üb. r die Pathogenese, etc.* Habilitationsschrift. Iena. 1893.

(2) C. FERMI. Centralbl. f. Physiologie. 1894, VIII, 659.

(3) E. WEINLAND. *Ueber Antifermente.* Zeitschrift für Biologie, 1902, XLIV, 1-16; 45-61.

(4) C. DELEZENNE. *Sur l'action anti-kinasique du sérum sanguin.* C. R. Soc. Biologie, 1903, 132.

(5) PUGLIESE et COGGI. Bollett. Scienze med. 1897.

(6) HAHN. Berlin. klin. Wochensch. 1897. n° 23, 499-501.

(7) CAMUS et GLEY. C. R. Soc. de Biologie. 1897 et Arch. de Physiol. 1897, 764.

(8) LANDSTEINER. Centralbl. für Bakteriol. 1900.

mesuré ce pouvoir anti-tryptique du sérum (1). L'action anti-protéolytique du sérum a reçu exactement les trois mêmes explications que celle des parasites : elle a été attribuée à une résistance spécifique par FERMI ; à une anti-trypsine, par WEINLAND ; enfin, par C. DELEZENNE, à une *anti-kinase*, entravant le facteur entéro-kinase de la trypsine protéolytique.

Deux anti-kinases étaient ainsi signalées au même moment par DELEZENNE et par nous. Il est vraisemblable que ces deux produits nouveaux se ramènent à un seul. On peut leur appliquer les considérations que WEINLAND a rappelées et d'après lesquelles tous les éléments anatomiques posséderaient à des degrés divers la propriété anti-protéolytique. De fait, elle a été signalée dans différents tissus (foie, muscle, globules rouges [2]). On peut, inversement, regarder l'anti-kinase des tissus (des parasites intestinaux, par exemple) comme celle de leur sérum sanguin (3).

Quoiqu'il en soit, la démonstration de l'existence des anti-kinases exige quelques précautions. Elle ne peut être mise à l'abri de toute objection qu'à la condition de préciser le rôle que joue le facteur kinase dans la constitution du ferment trypsine. En un mot la connaissance de l'anti-kinase suppose la connaissance préalable de la kinase. Les deux études sont intimement liées l'une à l'autre.

Le présent mémoire résumera les recherches que nous avons exécutées à ce sujet. Quelques unes ont été communiquées à la Société de Biologie, dans les séances des 31 janvier, 21 février, 7 mars et 16 mai 1903 : d'autres sont inédites.

2. *Suc pancréatique inactif et kinase activante.*

Nos connaissances sur la digestion pancréatique des albuminoïdes ont été notablement améliorées depuis quatre ans par les découvertes de l'*entéro-kinase* de PAWLOW et de la *sécrétine* de BAYLISS et STARLING, la première d'un intérêt général, la seconde d'un intérêt pratique. Auparavant, la part qui, dans cette protéolyse, revient à la sécrétion naturelle du pancréas était inexactement appréciée ; elle était surfaite.

(1) En ce qui concerne la trypsine, la première mention très nette d'une action *anti* est plus ancienne. Elle remonte aux expériences de SCHNAPPAUT et NASSE (Rostock. 1888). En ce qui concerne le pouvoir anti-tryptique du sérum, voir P. ACHALME Annales de l'Institut Pasteur, Septembre 1901.

(2) M. MATTHES. *Haemolyse.* Münchn. med. Wochensch. 1902, 8.

(3) L'expérience nous a montré que l'hémolymphe de l'*Ascaris* contient l'anti-kinase.



Après les études initiatrices de Corvisart en 1857, et surtout celle de Kühne (1873-1878), on avait admis que le suc du pancréas contient *hic* et *nunc*, tout ce qu'il faut pour la digestion des albuminoïdes : c'est-à-dire, en un mot, la diastase active capable d'opérer à elle seule, en milieu alcalin ou neutre, l'hydrolyse des matières protéiques, c'est-à-dire la trypsine.

Contrairement à cette vue, en 1899, Pawlow et ses élèves, parmi lesquels Chepowalnikow, ont montré que, pour acquérir toute sa puissance, la substance contenue dans le suc pancréatique (*protrypsine*) avait besoin du concours du suc intestinal, ou mieux, d'un des éléments de celui-ci, *l'entéro-kinase*. Le suc pancréatique, d'après cela, ne suffirait pas à sa tâche : les physiologistes russes admettaient qu'il ne possède qu'un faible pouvoir digestif qui ne peut s'exercer que sur des matières protéiques facilement attaquables, telles que la fibrine et la caséinogène : c'est encore l'opinion de Bayliss et Starling (août 1903).

Delezenne et Frouin (juin 1902) ont introduit une notion encore plus radicale, ils ont réduit davantage le rôle du suc pancréatique naturel. Ils ont montré que le suc pancréatique naturel était *complètement inactif* par lui-même; que l'entéro-kinase de Pawlow n'était pas seulement pour lui un adjuvant énergique, mais un complément nécessaire. On leur doit la notion de l'inactivité absolue du suc pancréatique naturel et de son activation ultérieure par l'entéro-kinase intestinale.

L'ignorance des physiologistes sur tous ces points venait de ce qu'ils n'avaient pu étudier le suc pancréatique véritable, normal. Les expériences avaient porté presque exclusivement sur les liqueurs obtenues en faisant macérer le tissu du pancréas. On considérait le *suc de macération* comme équivalent du *suc de sécrétion*. Cette équivalence est à peu près complète en ce qui concerne l'action du suc pancréatique sur les hydrates de carbone et les graisses. Elle n'existe pas en ce qui concerne l'action sur les matières albuminoïdes; et, cela, pour des raisons que les recherches de Delezenne ont fait connaître, ou tout au moins ont rendu très vraisemblables.

L'obstacle venait donc pratiquement de la difficulté que l'on éprouvait à se procurer en quantité suffisante du suc pancréatique de sécrétion qui fût normal. La fistule pancréatique temporaire était facile à réaliser; mais elle fournissait une quantité de liquide insignifiante et rendue suspecte par les circonstances de l'opération, le traumatisme et l'emploi des anesthésiques. A la vérité, on peut activer la sécrétion et obtenir une quantité suffisante de liquide de fistule par l'emploi de la pilocarpine ; mais la liqueur ainsi obtenue

n'était pas considérée comme un suc normal et, pour cette raison, n'avait pas été l'objet d'études chimiques approfondies. Bayliss et Starling en découvrant la sécrétine (1) mirent dans les mains des physiologistes un excitant exempt de reproches. On peut, en effet considérer la sécrétine comme un excitant normal qui, pendant la digestion, provoque l'activité du pancréas. La fistule temporaire du canal de Wirsung, pratiquée selon les règles posées par Claude Bernard, fournit, sous l'influence des injections répétées de secrétine, une quantité considérable de suc pancréatique. On peut, chez un chien de forte taille en obtenir ainsi 400 grammes en quelques heures. Conformément aux idées de Delezenne, que nous confirmons sur ce point, le suc pancréatique est inactif sur les albuminoïdes si on l'a recueilli avec précaution en perdant les premières parties qui pourraient être souillées par le reflux de la sécrétion intestinale et contenir de l'entéro-kinase. Il ne digère ni la fibrine cuite, ni l'albumine cuite, ni la gélatine, même après plusieurs jours de contact. Il digère parfaitement, en revanche, les hydrates de carbone et les graisses. Additionné d'une infime quantité de suc intestinal du *duodenum* ou du *jejunum*, il acquiert une activité proléolytique considérable.

3. *Équivalence du suc pancréatique de fistule temporaire et de fistule permanente.*

La fistule temporaire du canal de Wirsung et l'emploi de la sécrétine permettent d'obtenir un suc pancréatique normal et inactif sur les protéiques. La fistule permanente pratiquée selon la méthode Heidenhain-Pawlow, en greffant à la peau le fragment de muqueuse intestinale qui entoure l'orifice du canal de Wirsung, peut aussi donner ce même suc normal sans conteste et inactif sur les albuminoïdes. Mais il faut pour cela le recueillir par cathétérisme (Delezenne) et non par écoulement libre. Il faut, en effet, éviter qu'il soit en contact, en s'écoulant, avec le petit fragment de la muqueuse duodénale voisin de l'orifice du canal, lequel fournit assez de suc intestinal et d'entéro-kinase pour lui conférer une légère activité protéolytique. Les expériences de Delezenne et Frouin (2) ne laissent aucun doute à cet égard : l'activité

(1) W. M. Bayliss and E. H. Starling. *The mecanism of pancreatic secretion.* The Journal of Physiology, 1902. XXVIII, 333.

(2) C. Delezenne et A. Frouin. *La sécrétion physiologique du pancréas ne possède pas d'action digestive propre vis-à-vis de l'albumine.* C. R. Société de Biologie, 14 juin 1902, 692.



protéolytique légère que PAWLOW a observée dans les sucs de fistule permanente tenait à la manière dont il recueillait le suc dans un entonnoir ou dans un petit tube. Elle provenait d'un apport de kinase par le bourrelet de muqueuse qui entoure l'orifice du canal de WIRSUNG. Lorsque, au moyen du cathétérisme du canal, l'on évite cette cause de contamination, le suc de fistule permanente se comporte exactement comme le suc de fistule temporaire obtenu par la sécrétine, que nous appellerons plus brièvement le *suc de sécrétine.* Cette identité a été constatée par nous, au cours des expériences rapportées plus loin.

4. *Réaction normale du suc pancréatique.*

Les propriétés du suc pancréatique, qu'il soit obtenu de l'une ou l'autre manière, ont été l'objet d'un examen attentif de la part de BAYLISS et STARLING. Ils l'ont trouvé très alcalin. Son alcalinité était celle de la solution décinormale de carbonate de soude (8.3 par litre). C'est là un taux extrêmement élevé. Les deux physiologistes sont très affirmatifs à cet égard : jamais l'alcalinité du suc pancréatique de secrétine n'est descendue au dessous; toutefois la sécrétion provoquée par la pilocarpine s'est montrée moins alcaline. La neutralisation exacte entraîne un précipité.

On sait, d'autre part, que la réaction de l'intestin est faiblement alcaline ou même quelquefois légèrement acide (1). Chez les chats, les chiens, c'est ce dernier cas qui se présente. On peut donc admettre qu'en constituant une liqueur dont le titre alcalin serait celui de la solution de carbonate de soude 5 gr. pour 1000 (et non pas 8.3 pour 1000) on aura un milieu comparable, quant à la réaction, à celui où s'opère réellement la digestion pancréatique. C'est précisément ce que nous avons fait, au cours des digestions artificielles dont nous allons exposer les résultats. De plus, ce degré d'alcalinité (5 pour 1000 de carbonate de soude) est l'optimum pour la digestion pancréatique telle que nous l'avons pratiquée. — Nos expériences de digestion artificielle d'albumine coagulée ont été exécutées, comme on le verra, avec les liqueurs contenant la quantité de kinase qui correspond, exactement et sans excès inutile, à une quantité déterminée de suc pancréatique de fistule, chez le chien. C'est dans ces conditions que nous avons trouvé que l'optimum d'alcalinité pour favoriser la digestion était le 5 pour 1000 en carbonate de soude, environ. Dans les conditions où ils opéraient, les physiologistes ont indiqué des chiffres plus ou moins voisins : HEIDENHAIN 9 à 12 ‰, KÜHNE 3 ‰, STUTZER 2.5 à 10 ‰, VERNON 4 ‰.

(1) MOORE and ROCWOOD, *On the reaction of the Intestine in Relationship to Intestinal Digestion*. The Journal of Physiology. 1897, XXI, 373-381.



5. *Suc intestinal.*

Le suc intestinal, celui tout au moins des premières portions de l'intestin, duodenum et jejunum, intervient dans la digestion que l'on continue d'appeler pancréatique par deux agents, par la *secrétine*, qui provoque la secrétion du suc pancréatique, et par l'*entéro-kinase* qui le rend actif.

a. Secrétine. — Dans nos expériences, nous n'avons pas eu à nous occuper de la secrétine que nous préparions à la façon de BAYLISS et STARLING [1], ni du mécanisme de son action excitante, encore controversé. Nous avons seulement constaté un fait épisodique. Il se produit une excitation assez constante lorsque, dans le but d'obtenir le suc pancréatique, on injecte dans le sang du chien narcotisé par la morphine et le chloroforme, de la secrétine qui n'est pas exactement neutralisée. Au moment de chaque injection, l'animal réagit par un cri plaintif.

b. Kinase. — Equivalence de la kinase de fistule et de la kinase de macération. — L'entéro-kinase dont nous nous sommes servis était obtenue de la muqueuse intestinale du chien. Dans quelques cas, nous l'en avons extraite par macération dans l'eau stérilisée par le chloroforme ou par le toluol (10 fois en eau le poids du grattage de muqueuse). Mais ces liqueurs sont trop diluées et la nécessité de les concentrer par évaporation à basse température nous a fait renoncer à ce moyen. Nous préférons traiter le grattage de muqueuse par le carbonate de soude (1.5 °/₀₀), filtrer et précipiter par l'acide acétique. Le précipité contient les nucléo-albumines du tissu et entraîne avec elles une grande partie de la kinase. En redissolvant dans une solution faible de carbonate de soude, on a une solution riche en kinase. BAYLISS et STARLING ont fait observer que ce procédé par préparation des nucléo-albumines n'extrayait pas toute la kinase. Peu importe. Il en fournit des solutions riches.

Nous avons généralement employé des solutions de kinase (1 °/₀ du produit sec) dans l'eau carbonatée à 5 pour 1000, c'est-à-dire au degré d'alcalinité qui convient à l'optimum de l'action protéolytique. Ces solutions étaient très riches en kinase: une à deux gouttes ($^1/_{25}$ de cc., $^1/_{12}$ de cc.) suffisaient à porter au maximum d'activité 1 cc. de suc pancréatique.

En général le suc intestinal de secrétion est plus riche en kinase que les sucs de macération, à moins que ceux-ci ne soient soumis à l'évaporation. C'est dans

[1] W. M. BAYLISS and E. H. STARLING. *The mecanism of pancreatic secretion.* The Journal of Physiology, 1902. XXVIII, 325-353, p. 333.

le suc intestinal de secrétion, obtenu par fistule permanente de Thiry ou par isolement temporaire que Pawlow et Chepowalnikow ont découvert la kinase. Mais, au point de vue qui nous occupe, le suc entérique de fistule permanente n'a pas d'avantage sur le suc de macération. Au cours des discussions qui ont eu lieu à la Société de Biologie (Janvier à mai 1903) à l'occasion de nos communications, on nous a quelquefois opposé les avantages de pureté du suc entérique de fistule sur le suc entérique de macération. Nous nous sommes convaincus que cette prétendue supériorité n'existait point. M. Delezenne a bien voulu mettre à notre disposition le suc intestinal de fistule qu'il emploie. Nous l'avons comparé à celui que nous obtenons par précipitation des nucléo-albumines. Celui-ci est aussi riche en kinase, sinon plus. L'un et l'autre se comportent de la même manière en présence du suc pancréatique ; ils imprègnent de la même manière l'albumine ; ils s'altèrent de même sous l'action de la chaleur de l'étuve en solution alcaline. Sous tous ces rapports, il y a identité entre les kinases des deux sortes et les expériences exécutées avec l'une et l'autre sont exactement comparables.

6. *Objet et but de cette étude.*

Le rappel des notions précédentes était nécessaire pour l'interprétation des résultats que nous avons obtenus. Nous avons voulu apporter une contribution à la connaissance de la nature intime de l'action qui s'exerce entre le suc pancréatique inactif et la kinase pour former la trypsine protéolytique. Pour simplifier le langage, nous emploierons, comme nos prédécesseurs, les termes de *protrypsine* ou de *trypsinogène* pour désigner la substance qui existe dans le suc pancréatique naturel, inactif, et le nom de *trypsine* pour désigner le mélange actif de ce corps et de la kinase. Mais l'usage de ces désignations n'impliquera nullement que nous acceptions l'idée que cette substance est à l'état de *pro-ferment* et que la kinase la transforme en *ferment* au sens où l'entendent la plupart des auteurs tels que Hamburger et Hekma, Bayliss et Starling dont nous combattons précisément les vues. C'est précisément le point en litige. La question est, en effet, de savoir si la kinase n'a que ce rôle de transformation du trypsinogène en trypsine, et si, désormais inutile après cette transformation, elle disparaît en temps que substance distincte. En un mot nous nous sommes proposés de savoir quel est l'état de la kinase et de la protrypsine pendant que s'exécute la digestion de l'albumine.

Cette connaissance résulte de notions que nous avons acquises relativement aux propriétés de la protrypsine et de la kinase.

7. *Résultats généraux de nos recherches.*

La complication des faits à étudier nous engage à placer au début de notre exposé les résultats obtenus. Ce sera un moyen de rendre plus intelligibles la marche et les circonstances de nos expériences.

La digestion pancréatique d'un albuminoïde, tel que l'albumine cuite, est un phénomène complexe où interviennent le suc lui-même, ou protrypsine, la kinase intestinale et le résultat de leur action réciproque. Dans ce processus compliqué nous avons démêlé divers processus secondaires, à savoir :

1° le processus de l'activation de la protrypsine (suc pancréatique) par la kinase. Ce processus dépend des quantités mises en présence, de la durée du contact, de la température, de la concentration et de la réaction du milieu, enfin de la présence ou de l'absence du corps étranger, albumine à digérer.

2° l'influence exercée isolément par chacune de ces circonstances sur l'un ou l'autre facteur.

Nous avons reconnu, en fait, les principales de ces influences, à savoir :

1° l'influence des proportions de kinase et de suc pancréatique (protrypsine). Elle s'exprime par la loi du *seuil d'activité* ou *du plateau* (1) ;

2° l'influence sur l'activation du degré de dilution des deux facteurs mis en présence : *loi des concentrations* ;

3° l'influence isolément exercée sur la kinase et la protrypsine par le séjour à l'étuve à 40°, en milieu légèrement alcalin, influence qui se traduit par l'autodestruction (2) de chacun des facteurs, mais particulièrement de la kinase. En milieu neutre l'autodestruction est insignifiante ;

4° l'influence aggravante du mélange des deux facteurs sur la destruction du suc pancréatique et son influence légèrement protectrice sur la kinase ;

5° l'influence aggravante exercée sur les deux facteurs, la kinase surtout, par la présence de corps à digérer (3) ;

(1) C. R. Société de Biologie, 7 mars 1903, 155.

(2) Ibid., 31 janvier 1903. Cette autodestruction a été vérifiée par BAYLISS et STARLING. J. of Physiology, (24 août 1903), XXX, 61-83.

(3) Ibid., 7 mars 1903. Vérifiée de même par BAYLISS et STARLING.

6° l'effet d'imprégnation du corps à digérer par la kinase et le suc pancréatique, effet en vertu duquel le cube d'albumine qui a séjourné dans l'une et l'autre solution, kinase, protrypsine, après avoir été lavé, peut se digérer lorsqu'on le place dans un milieu indifférent (solution de chlorure de sodium, solution faible de carbonate de soude) ;

7° l'action de neutralisation exercée par la macération d'ascarides et de taenias, sur la kinase, action qui n'existe pas sur le suc pancréatique ou le mélange des deux agents (trypsine) ; action qui oblige à regarder la macération en question (et, de même, selon Delezenne, le sérum sanguin) comme contenant une substance antagoniste de la kinase, c'est à dire une anti-kinase ;

8° L'existence de l'anti-kinase (1) fournit un second moyen de déceler la kinase, d'en apprécier l'état d'activité. Nous avons constaté, grâce à cela, le degré de permanence, d'existence individuelle, de faculté de réagir de la kinase dans le mélange suc pancréatique + kinase.

La conclusion de ces observations est une conception particulière de l'action kinasique et de la nature de la trypsine et de la protrypsine. La kinase n'est pas une substance dont le rôle est fini aussitôt qu'elle a agi sur la protrypsine. C'est un corps subsistant et persistant, agissant pendant la protéolyse pancréatique. La protéolyse trypsique est, comme nous l'avons dit (2) ailleurs, une réaction à trois facteurs protrypsine, kinase, albumine imprégnée, qui exige leur intervention simultanée et qui ne s'arrête pas une fois commencée, mais marche seulement plus ou moins lentement. On est loin de l'idée assez générale chez les physiologistes que cette digestion tryptique est une réaction en deux temps, — avec arrêt facultatif entre les deux, — le premier consistant dans la transformation de la protrypsine en trypsine ; le second, dans l'action de la trypsine sur l'albumine.

8. *Programme des expériences.*

La kinase n'est définie, en somme, que par la propriété d'activer le suc pancréatique inactif et celui-ci par la propriété d'être activé ; et l'un et l'autre, ensemble, par la propriété de pouvoir digérer l'albumine cuite. C'est le phénomène de la digestion accomplie par leur concours qui seul nous fournit des renseignements sur l'action réciproque des deux facteurs et sur les caractères

(1) Ibid., 20 janvier 1903, 21 février, 16 mai 1903.

(2) Ibid., 16 mai 1903.

respectifs de chacun d'eux. Il faut, pour arriver à les connaître, varier d'une manière méthodique les circonstances qui précèdent, accompagnent ou suivent ces digestions. Il faut les réaliser d'une manière comparative, de manière que, d'une expérience à l'autre, toutes les circonstances ayant une influence soient les mêmes, sauf une seule, celle que l'on veut étudier.

Nous examinerons d'abord l'influence des proportions, puis celle des concentrations, puis les faits d'autodestruction et de préservation par la matière à digérer, enfin, l'action de l'anti-kinase.

§ II. — Des proportions suivant lesquelles le suc pancréatique et la kinase s'unissent pour former le mélange pancréatique actif ou trypsine. Loi du seuil d'activité ou du plateau.

On examine d'abord l'influence de la quantité de kinase, le suc pancréatique et les autres conditions restant fixes ; on opère ensuite de même pour le suc pancréatique.

9. *Influence de la quantité de kinase, la quantité de suc pancréatique restant constante.*

Lorsque l'on mélange à une quantité fixe de suc pancréatique (par exemple 1 c. c.) des quantités croissantes de kinase, on obtient des liqueurs dont le pouvoir digestif varie. Il est important de connaître suivant quelle loi a lieu cette variation.

L'appréciation du pouvoir digestif de ces liqueurs peut se faire en cherchant le temps nécessaire à la dissolution complète d'une masse déterminée d'albumine coagulée, par exemple, d'un cube de 8 m/m de côté. La digestion complète du cube d'albumine est notre *criterium* et le temps nécessaire à ce résultat, notre *élément de mesure* (1).

Expériences. — I. On prépare une série de tubes contenant pour 1 c. c. de suc pancréatique de fistule, inactif, des quantités croissantes de kinase, 1 goutte, 2, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 50 gouttes (la goutte vaut ici 1/25 de cent. cube) et 0 goutte (tube

(1) Il est clair que la précision de ces déterminations n'est pas absolue ; il suffit qu'elle soit appropriée à la nature des résultats à obtenir et des conclusions à en tirer. Elle remplit suffisamment ces conditions. Les cubes d'albumine ne sont pas tous identiques ; il n'est pas permis d'affirmer que leur digestion s'achève exactement en tel ou tel temps, par exemple en 12 heures ; mais ces indécisions restent comprises entre des limites qui permettent la comparaison.



témoin). Le volume de chaque tube est complété à 3 c. c. au moyen d'une liqueur indifférente, chlorure de sodium à 8 ‰.

On met à l'étuve et on retire au bout de douze heures.

On constate que la digestion est seulement commencée dans le premier tube (à 1 goutte de kinase) ; qu'elle a été en croissant jusqu'au sixième tube (10 gouttes de kinase) où elle est achevée.

Elle est terminée dans tous les autres tubes à partir de celui-là.

II. Dans une autre série de 9 tubes, exactement pareille à celle-ci, on suit la marche de la digestion en observant d'heure en heure. On constate que la marche de la protéolyse est à peu près la même à partir du 6e tube. L'état des cubes d'albumine y est sensiblement identique aux mêmes moments : ou du moins peu différent. Les cubes se dissolvent à peu près également vite : leurs faces perdent leur netteté, la substance se gonfle, se trouble puis se dissout, et vers la fin, lorsque le cube est réduit à 1 m/m de côté, il redevient transparent, jaune, et comme raccorni. Si l'on peut saisir des différences, c'est dans les premiers moments de la digestion. Ce processus s'accomplit de la même manière dans tous les tubes, depuis celui qui contient 6 gouttes, jusqu'à celui qui contient 50 gouttes de kinase —. Le processus, au contraire, est différent dans les premiers tubes qui ne contiennent pas une quantité suffisante de kinase : il va s'accélérant avec la quantité de kinase, suivant une loi dont nous n'avons pas besoin de tenir compte en ce moment.

La conclusion de ces faits est évidente. Pour une même quantité de suc pancréatique, l'activité digestive croît avec la quantité de kinase jusqu'à une certaine limite, à partir de laquelle l'addition d'une nouvelle quantité n'a pas d'effet, ni favorable, ni défavorable. Cette limite caractérise l'activité de la kinase. Elle est ici de 6 gouttes ou $^{6}/_{25}$ de c. c. Elle représente *la quantité minima de kinase qu'il faut ajouter à 1 c. c. de suc pancréatique pour opérer en 12 heures la digestion complète dans les conditions où l'on opère.* (cube de 8 m/m de côté, concentration 3 c. c., température 40°.) Nous avons proposé (séance de la Société de Biologie du 7 mars 1903) de donner à cette quantité caractéristique de l'énergie de la kinase le nom de *seuil d'activité.*

La quantité de suc pancréatique étant fixe, la quantité utile de kinase à y ajouter pour obtenir une action digestive déterminée, — digestion totale, en 12 heures, d'un poids déterminé d'albumine (cube de 8 m/m de côté) — est constante. C'est précisément notre seuil d'activité. Tout ce que l'on ajoutera en surplus reste inutile au point de vue de l'effet à obtenir : celui-ci ne s'en trouve ni accru, ni diminué. Il est possible que cet excès produise quelque bénéfice au début de l'action et pendant une période plus ou moins courte. Nous ne l'avons pas aperçu. Il faudrait d'ailleurs pour le constater d'autres moyens d'observation; d'ailleurs ces différences possibles dans la *période*

d'établissement n'ont qu'une importance secondaire, puisque bientôt elles s'effacent et l'effet ultérieur reste identique.

On peut construire la courbe représentative de l'expérience précédente. On portera en abscisses les quantités croissantes de kinase ajoutées dans les différents tubes à la quantité constante de suc pancréatique, et en ordonnées les quantités d'albumine digérées au bout de 12 heures. Cette courbe s'élève régulièrement de l'origine, comme un arc de parabole, mais à partir d'un point qui correspond à l'abscisse seuil, c'est-à-dire à la quantité de kinase (du 6e tube) qu'il est inutile de dépasser, la courbe cesse de s'élever et devient une droite parallèle à l'axe des abscisses : c'est un *plateau*. (Voir fig. 1).

BAYLISS et STARLING ont donné ([1]) des expériences qui montrent qu'après 24 heures les mélanges contenant la même quantité de suc pancréatique (par exemple 5 cent. cubes) et des quantités croissantes de kinase (1, 4, 16,) possédaient le même pouvoir digestif et digéraient en un jour la même quantité de gélatine (5, 5.25, 5). Dans les premières heures les tubes se comportaient différemment : les quantités digérées au bout de 6 heures, par exemple, croissaient à peu près comme les racines carrées des quantités de kinase (courbe parabolique). On aperçoit, chez ces deux physiologistes, la préoccupation de vérifier la loi proposée par Schütz et Borissow, à savoir : variation de la quantité d'albumine digérée y en raison de la racine carrée de la quantité de trypsine x,

$$y = a\sqrt{x}, \text{ ou } y^2 = a^2 x$$

mais ils reconnaissent que la concordance n'est pas suffisamment exacte.

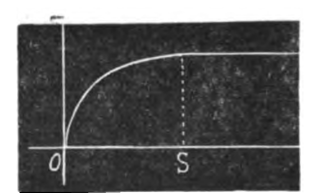


FIG. 1. — Abscisses, quantités de kinase des différents tubes. Ordonnées, quantités d'albumine digérées en 12 heures.

H. BIERRY et VICTOR HENRY ([2]) ont étudié l'action de quantités croissantes de kinase sur une même quantité de suc pancréatique inactif. Ils ont utilisé pour cette étude le phénomène d'éclaircissement du lait, procédé simple dont P. ACHALME s'était déjà servi pour étudier l'influence de la digestion pancréatique et l'action antitrypsique du sérum. BIERRY et HENRY ont vu que l'effet sensibilisateur de la kinase est indépendant dans une certaine mesure, de sa quantité; il a été identique pour 5, 10. 20 gouttes. J. HAMBURGER et E. HEKMA ([3]) ont aperçu des faits analogues.

([1]) W. M. BAYLISS and E. H. STARLING. *The proteolytic activities of the pancreatic juice*. The Journal of Physiology, 1903 XXX, 61-84, p. 69.

([2]) H. BIERRY et VICTOR HENRY. *Le lait réactif sensible du suc pancréatique*. R. C. Société de Biologie, 7 juin 1902.

([3]) H.-J. HAMBURGER et E. HEKMA. *Sur le suc intestinal de l'homme*. Journal de Physiol. et Path., 15 septembre 1902, 805-819. p. 811

On voit donc qu'une quantité déterminée de suc pancréatique exige une quantité déterminée de kinase et qu'un excès de cette dernière est inutilisé. Les choses se passent comme s'il y avait union en proportions définies de la kinase avec le suc pancréatique. Au premier abord, l'inutilité de l'excès semblerait autoriser la conclusion que le suc pancréatique est la substance active, que sa quantité seule importe; et ceci serait favorable à l'idée régnante que le suc pancréatique contient une quantité déterminée de pro-ferment, et que la kinase n'a d'autre rôle que de transformer ce pro-ferment en ferment actif.

Mais l'étude de l'influence exercée par les variations de quantité du suc pancréatique va lui être nettement contraire.

10. *Influence de la quantité de suc pancréatique inactif, la quantité de kinase restant constante.*

Lorsque l'on mélange à une quantité fixe de kinase (10 gouttes de la liqueur), des quantités croissantes de suc pancréatique, on obtient des mélanges dont le pouvoir digestif varie. Nous prendrons encore, comme élément de mesure, le temps nécessaire à la dissolution complète du cube d'albumine de 8 m/m de côté.

Expérience. — On prépare une série de 8 tubes contenant chacun 1 cube d'albumine, 10 gouttes de kinase, plus des quantités croissantes de suc pancréatique $^1/_{10}$ c.c.; $^3/_{10}$; $^5/_{10}$; $^7/_{10}$; 1 c c. 5; 2 c.c.; 3 c.c. On complète les volumes à 3 c.c. 5 avec la solution indifférente de NaCl à $^8/_{1000}$, afin que la concentration de la kinase et celle du mélange soient constantes.

On suit de deux heures en deux heures la marche de la dissolution de l'albumine et on constate que dans les trois derniers tubes la digestion a été complète en 12 heures et a marché de la même manière. Les faits sont parallèles à ceux de la série précédente. La digestion est incomplète et inégale dans les premiers tubes.

Pour une même quantité de kinase l'activité digestive croît avec la quantité de suc pancréatique jusqu'à une certaine limite, à partir de laquelle l'addition d'une nouvelle quantité de suc est sans effet. Cette limite caractérise la quantité utile de protrypsine qui peut être sensibilisée par la proportion de kinase employée : le surplus serait en excès. Cette quantité (ici 1 cc. 5) est le *seuil d'activité* du suc correspondant à la quantité de kinase (10 gouttes). La courbe a la même allure que la précédente; elle est encore plus ou moins parabolique au début, puis continuée par une parallèle aux abscisses. Il y a un *seuil* et un *plateau*.

Plusieurs expériences nous ont donné les mêmes résultats. Elles ont fait ressortir la même direction générale des faits. Il faudrait des mesures plus précises au moyen des tubes de METTE pour serrer de plus près la vérification.

H.-J. HAMBURGER et E. HEKMA (*loc. cit*, p. 811) ont constaté que l'addition de suc gastrique au delà d'une certaine limite était sans effet.

On peut aussi chercher cette vérification dans les résultats obtenus sans idée préconçue et incidemment par divers expérimentateurs. D'un tableau de H. BAYLISS et E. STARLING (¹), on peut extraire les quantités de gélatine digérées par des quantités croissantes de suc pancréatique, 2 cc.; 3 cc. 4; 5 cc.; encore 5 cc.; 10 cc.; mis en présence d'une même quantité de liqueur d'entérokinase ($^1/_{10}$ de c.c., équivalant à 2 gouttes 5). Après 24 heures les quantités digérées ont été respectivement de 7, 9, 7,5, 5, 4,1. Ces chiffres doivent être corrigés en tenant compte de la diversité des dilutions et en ramenant le volume total à être le même : ils deviennent alors 3,5, 4,5, 5, 3,8, 4,1 pour des quantités de suc pancréatique qui varient du simple au quintuple. On devait être, par conséquent, au delà du seuil d'activité du suc pancréatique, dans notre manière de voir. En tous cas on constate que l'addition de suc pancréatique n'a eu aucun effet utile.

Quant aux chiffres donnés par BIERRY et VICTOR HENRY dans leurs expériences sur l'éclaircissement du lait, ils semblent correspondre au contraire à des quantités de suc pancréatique au-dessous du seuil ; l'action croît avec la quantité de suc (²).

En résumé, la *loi du seuil* ou *du plateau s'applique aux variations du suc pancréatique comme aux variations de la kinase.* L'union efficace des deux facteurs paraît se faire en proportions définies, stœchiométriques. La comparaison du suc pancréatique inactif avec un pro-ferment que l'entéro-kinase transformerait en ferment n'est pas légitime. De diverses autres manières nous allons aboutir à la même conclusion.

11. *Influence de la concentration sur la valeur du seuil.*

Etant donné l'un des facteurs de la protéolyse, le suc pancréatique — par exemple 1 cc. — nous pouvons déterminer la quantité minima de kinase qui lui correspond exactement, c'est-à-dire le seuil.

La détermination est facile. Il suffit de préparer une série de tubes contenant un cube d'albumine, 1 cc. de suc pancréatique et des quantités variables de kinase, 1, 2, 3, 4, 5, 6 gouttes. On complète les volumes à 1 cc. 5 en ajoutant quelques gouttes de solution salée. On retire au bout de 12 heures, et l'on constate, par exemple, que

(¹) Loc. cit., p. 69.
(²) Loc. cit.

les cubes sont digérés dans les tubes 3, 4, 5, 6. Le seuil sera 3 gouttes : le surplus a été inutile à l'effet cherché, à savoir la digestion complète du cube d'albumine en 12 heures.

La valeur du seuil dépend cependant du volume dans lequel la kinase est diluée, c'est-à-dire de la concentration de sa solution.

Dans l'exemple précédent la kinase était diluée dans le volume total 1 cc. 5. Si l'on double ce volume total en ajoutant 1 cc. 5 de solution de NaCl à 8 ‰, l'action sera ralentie : le cube ne sera plus digéré en 12 heures ; le seuil est déplacé. Dans le cas présent, il l'a été en raison directe de la dilution, c'est-à-dire que le volume étant double, le seuil a été double aussi : 6 gouttes au lieu de 3 gouttes. Et de même pour le suc pancréatique.

Il nous a donc paru que la valeur du seuil variait proportionnellement à la concentration. Mais, nos expériences sur ce point ne sont ni assez nombreuses, ni assez précises pour nous permettre une affirmation absolue ; elles ont besoin de confirmation. Sous ces réserves, nous disons que *l'effet protéolytique, mesuré par la valeur du seuil, est proportionnel à la concentration de chaque composant, et par conséquent au produit des concentrations des deux composants.*

Au surplus, il n'est pas nécessaire de connaître exactement la loi des concentrations ; il suffit d'atténuer la cause d'erreur de ce chef en opérant toujours sur des liqueurs de même volume total.

12. *Conséquences pratiques des lois précédentes.*

Nous apercevons maintenant quelques-unes des conditions sans lesquelles les expériences sur la protéolyse pancréatique et sur le rôle des deux facteurs protrypsine et kinase, ne peuvent avoir de valeur comparative : 1° Il faut opérer avec des quantités correspondantes des deux facteurs, c'est-à-dire près du seuil. Un excès de kinase pour la quantité de suc pancréatique non seulement est inutile, mais il est nuisible : il peut dissimuler certains phénomènes et conduire à des erreurs.

C'est ce qui nous est arrivé à nous-mêmes avant que nous ne fussions fixés sur les conditions. Par exemple, dans nos premières expériences (Soc. de Biologie, 31 janvier 1903), nous n'avions pas aperçu l'influence destructive exercée par le temps et la chaleur d'étuve sur la kinase, en solution légèrement alcaline. C'est que nous employions un grand excès de celle-ci (1 cent. cube) au lieu d'opérer près du seuil, et la quantité détruite nous échappait parce qu'il en restait encore plus qu'il n'en fallait pour que la digestion, qui nous fournit notre critérium, pût encore s'exercer.

2° Il faut opérer dans des liqueurs ramenées à occuper le même volume

total, par addition d'un liquide indifférent tel que le chlorure de sodium à $^{8}/_{1000}$. La liqueur de carbonate de soude à $^{5}/_{1000}$ forme un milieu excellent pour la digestion pancréatique, mais comme nous le verrons, elle n'est pas indifférente : la kinase s'y détruit facilement, et le suc pancréatique lui-même à un degré moindre.

§ III. — Autodestruction des deux facteurs kinase et suc pancréatique en milieu légèrement alcalin a la température de l'étuve.

13. *Destruction de la kinase en solution isolée.*

La kinase, lorsqu'elle est abandonnée à elle-même, en solution légèrement alcaline à la température de l'étuve, se détruit.

C'est un fait que nous avons annoncé à la Société de Biologie, (séances des 21 février et 7 mars 1903). Il a donné lieu à des discussions. Delezenne opérait avec une kinase provenant de fistule intestinale permanente, qui ne s'altérait pas sensiblement à l'étuve et pas du tout à la température ordinaire. Il attribuait donc à de prétendues impuretés de la nôtre (kinase de macération) la destruction qu'elle subissait, impuretés consistant en secrétion pancréatique entraînée avec la macération intestinale, en trypsine, etc. Ce n'est pas cette condition qui intervient. La kinase de fistule permanente, celle même de Delezenne, s'est détruite comme celle de macération lorsque nous l'avons placée dans les mêmes conditions, c'est à dire en solution alcaline à 5/1000 en carbonate de soude. Mais il ne faut pas dire, comme nous le faisions et comme Bayliss et Starling l'on fait après nous, qu'il y a *autodestruction* de la kinase. Il y a destruction par l'alcali. Comme le déclarait Delezenne, la kinase (neutre ou légèrement acide) du suc intestinal de fistule permanente échappe à peu près complètement à la destruction.

Nous avons suivi la destruction ou l'affaiblissement de la solution légèrement alcaline de kinase, en fonction du *temps* et de la *température*. Pour la solution conservée à la glacière, l'affaiblissement n'est pas sensible. Il devient appréciable après quelques jours, à la température ordinaire. Il est manifeste à la température de l'étuve : on le constate au bout d'une heure ou deux ; il devient net au bout de 4 à 5 heures, notable après 7 heures, très considérable après 12 heures. La destruction paraît croître proportionnellement au temps.

Nous ne rapporterons pas ici les expériences. Elles sont de la plus grande netteté. Elles consistent à faire comparativement l'épreuve de la digestion pancréatique de l'albumine avec des couples de tubes. Ces tubes diffèrent l'un de l'autre en ce que l'un contient de la kinase fraîche et l'autre de la kinase chauffée préalablement pendant

un certain temps. On les trouvera rapportées dans les C. R. de la Société de Biologie, 7 mars 1903, p. 319. Ajoutons que nous avons employé des moyens pour apprécier dans quelle mesure l'affaiblissement se produisait, en mesurant la quantité de kinase fraîche qu'il fallait ajouter pour rétablir l'activité primitive.

Cette destruction est due à l'alcali. Elle ne se produit point dans la kinase du suc intestinal naturel, neutre ou légèrement acide, recueillie isolément. Mais il est remarquable qu'elle se produise cependant dans les conditions d'alcalinité qui sont les conditions de la digestion pancréatique naturelle ; conditions qui sont en outre telles, qu'elles favorisent le mieux la digestion pancréatique artificielle. La digestion pancréatique, en effet, s'accomplit au mieux, à la température de 40°, dans une solution alcaline au titre de 5/1000 de carbonate de soude, où sont mélangés la kinase, le suc pancréatique et l'albumine. Dans ces circonstances de température et d'alcalinité, la kinase isolée se détruisait rapidement. Mais, elle n'est pas isolée dans les digestions, et il faudra voir ce que la présence du suc pancréatique et de l'albumine apportent de changement à l'action destructive de l'alcali. Bourquelot a insisté sur cette sensibilité des ferments à l'action destructive des alcalis. Il a indiqué d'autres exemples de ferments solubles se détruisant lorsqu'ils sont isolés, dans les conditions qui sont précisément celles où ils sont les plus actifs quand ils se trouvent en présence de la matière à digérer.

14. *Destruction du suc pancréatique en solution isolée.*

Des expériences de même ordre établissent que le suc pancréatique naturel de fistule abandonné à l'étuve se détruit ou s'affaiblit spontanément. Il convient de noter que ce suc naturel est assez fortement alcalin. Cet affaiblissement est beaucoup moindre que celui de la kinase chauffée dans les mêmes circonstances.

Examinons maintenant ce qui arrive lorsque l'un et l'autre suc se trouve mis en présence de la matière à digérer, cube d'albumine.

15. *Aggravation de la destruction de la kinase par la présence de l'albumine.*

L'affaiblissement de la kinase dans une condition (alcalinité) qui est pourtant une condition naturelle de son activité, va se trouver aggravée encore si on l'abandonne à l'étuve en présence de l'albumine, c'est-à-dire si l'on cumule avec la première une seconde condition de la digestion normale.



Les expériences sont encore de la plus grande netteté. Elles se font simultanément avec celles de la série précédente. On en trouvera le détail: Soc. de Biol., 7 mars 1903, p. 220.— Elles consistent à abandonner à l'étuve les tubes contenant la kinase, non plus seule, mais avec un cube d'albumine. Puis, après 15 heures de séjour, on fait l'épreuve de l'activité kinasique, en remettant un cube frais et du suc pancréatique frais. On compare le résultat à celui du tube correspondant de la série précédente qui n'en diffère que parce que la kinase y avait été chauffée seule hors de la présence de l'albumine. La digestion est beaucoup moins avancée dans le tube à kinase préalablement chauffé avec l'albumine. La conclusion n'est pas douteuse.

Mêmes résultats, au degré près, avec le suc pancréatique.

16. *Aggravation de la destruction du suc pancréatique par la présence de l'albumine.*

Le suc pancréatique de fistule, abandonné à l'étuve, en présence de l'albumine (conditions de la digestion normale) s'affaibit plus que s'il était seul.

Enfin, le cas le plus intéressant est celui où il y a mélange de suc pancréatique et de kinase (trypsine).

IV. Autodestruction de la trypsine (mélange suc pancréatique et kinase) hors de la présence de l'albumine.

La kinase active le suc pancréatique et lui confère la propriété protéolytique. Ceci signifie que si on ajoute par exemple un cube d'albumine et qu'on porte au même moment les trois corps à l'étuve, l'albumine est digérée.

Mais si l'on porte à l'étuve les deux facteurs mélangés (trypsine) sans y ajouter tout de suite l'albumine à digérer, que se passe-t-il ?

C'est un problème que nous nous sommes posés presque au début de nos recherches et auquel nous avons apporté une solution (C. R. Société Biologie, 31 janvier 1903, p. 155 et 7 mars 1903, p. 321). Il y a autodestruction du mélange comme il y avait autodestruction de chaque élément isolé.

La démonstration expérimentale peut se faire de deux façons :

1° *En soumettant au chauffage préalable pendant des temps différents des mélanges identiques* kinase + suc pancréatique qui normalement digéreraient les cubes d'albumine en un temps déterminé, 12 heures par exemple. On constate que la

digestion est retardée dans tous ceux qui ont subi le chauffage préalable pendant un temps suffisant. Elle peut être presque empêchée, et le mélange a perdu ses facultés protéolytiques par un chauffage de quelques heures (6 heures).

2° *En soumettant au chauffage préalable pendant un même temps des mélanges différents* contenant des proportions de kinase supérieure à la quantité normale qui assure la digestion régulière en 12 heures. On constate au bout de ce laps de temps des digestions inachevées. L'excès de kinase peut faire compensation. Cette compensation est toujours incomplète néanmoins; et c'est la preuve qu'une partie de l'autre composant (suc pancréatique) ou du composé qu'ils forment (trypsine) a été détruite.

Le fait de l'autodestruction est donc clair. On l'énoncera différemment selon qu'on suppose que le mélange donne naissance à un corps nouveau, à un troisième corps (trypsine) ou que les éléments sont unis sans dénaturation. Dans le premier cas on dira qu'il y a autodestruction de ce corps supposé (trypsine) : dans le second, on dira que l'autodestruction est celle déjà étudiée, de chaque élément isolé et que sa marche est seulement un peu modifiée par leur rapprochement.

Il y a (nous le verrons à propos de l'action de l'anti-kinase) des raisons de penser que l'union du suc pancréatique et de la kinase (trypsine) n'anéantit pas complètement l'individualité de l'un et l'autre composant, comme cela a lieu dans une combinaison chimique véritable; mais, au contraire, qu'elle laisse subsister quelque chose de la liberté de chacun d'eux. Dès lors au lieu d'interpréter les résultats expérimentaux en disant qu'ils prouvent la destruction ou l'affaiblissement du composé trypsine exposé seul à la température de l'étuve, on peut les expliquer par l'affaiblissement porté sur l'un et l'autre facteur. On connaît déjà la manière dont chacun se comporte isolément : en constatant maintenant l'affaiblissement total qui se produit quand ils sont unis et le comparant aux affaiblissements individuels qui se manifestent quand ils sont séparés, on peut en déduire la répercussion qu'exerce sur l'un la présence de l'autre. C'est ce que nous avons fait dans les expériences citées plus haut. (Soc. Biol. 1903, p. 321.)

La conclusion, c'est que la kinase se détruit un peu moins quand elle est mêlée au suc pancréatique que lorsqu'elle est seule ou en présence de l'albumine. *Le suc pancréatique protège un peu la kinase contre l'altération qu'elle subirait isolée à l'étuve.* Au contraire, la présence de la kinase accélèrerait la destruction du suc pancréatique.

17. *Explication de l'autodestruction de la trypsine à l'étuve.*

Le suc pancréatique contient une quantité très appréciable de substances albuminoïdes, environ 4 dix-millièmes en poids ; elles sont précipitables en totalité par l'acide trichloracétique et coagulables par la chaleur en solution neutre, la moitié environ vers 57° comme les globulines. — La liqueur kinasique au contraire, telle que nous l'obtenons, est très pauvre en albuminoïdes. Lorsque l'on additionne les deux corps, le mélange qui jouit de propriétés protéolytiques digère l'albumine du suc pancréatique.

Nous avons constaté les produits de cette digestion, en particulier en manifestant l'existence de la tyrosine au moyen de la tyrosinase. La destruction du support albuminoïde du suc pancréatique affaiblit donc celui-ci ; elle affaiblit la trypsine.

18. *Action protectrice de l'albumine sur la trypsine.*

Nous avons vu que le mélange kinase + suc pancréatique inactif — habituellement nommé *trypsine* — perd ses propriétés protéolytiques après un séjour de quelques heures à l'étuve. Dans certains cas nous avons vu le pouvoir digestif presque entièrement perdu après 5 heures à la température de 38°—40°. Au contraire, on sait de connaissance banale, qu'en présence de l'albumine à digérer, la digestion s'accomplit, preuve que la substance digérante, trypsine, n'est pas détruite. Elle se comporte donc autrement en présence de la matière à digérer que seule. Elle est protégée par l'albumine. Il ne s'agit que de démontrer cette propriété logiquement nécessaire et de lui donner plus de précision, par l'expérience. Nous avons montré facilement qu'un mélange convenable, kinase + suc pancréatique, placé à l'étuve avec un cube d'albumine, digérait celui-ci en 12 heures, et qu'à la 6e heure de séjour, la digestion était dans toute son activité ; la trypsine battait son plein. Un mélange identique exposé sans cube d'albumine à la même température, est détruit à ce même moment. La destruction n'a donc lieu qu'autant que le mélange (trypsine) est hors de la présence de la matière à digérer.

Le fait s'explique facilement si l'on accepte l'explication ou plutôt la simple image que nous avons donnée (n° 17) de l'autodestruction de la trypsine, qui serait une digestion de son support albuminoïde. Son pouvoir protéolytique étant employé sur l'albumine, le support albuminoïde de la trypsine, plus résistant, se trouverait par là même protégé.

20. *Observations analogues de divers physiologistes.*

La fragilité de la trypsine a été signalée plusieurs fois incidemment. On a constaté à diverses reprises sa destruction à l'étuve dans les tubes témoins des digestions pancréatiques. On aurait pu en conclure logiquement l'action préservatrice de la matière à digérer. C'est là un fait significatif. En l'annonçant (S. de Biologie, 31 janvier 1903, p. 155) nous faisions ressortir sa généralité et son importance pour l'interprétation correcte de certaines actions fermentatives.

On nous a signalé l'existence d'une note de E. HANICKE publiée en 1901, en russe, dans un Journal médical de St-Pétersbourg. Nous n'avons pu nous la procurer ; nous ne la connaissons que par la mention très brève qu'en fait PAWLOW [1] dans son ouvrage traduit en Français. On voit, dans un premier passage, que le suc mélangé se détruit rapidement. Dans un second, il est dit que l'albumine et la bile empêchent la destruction du ferment amylolytique et du ferment lipasique par le suc mélangé. Le rapprochement de ces deux passages pourrait aux yeux du lecteur qui connaît le fait par avance, indiquer, en effet, son existence. H. VERNON cite d'autre part, un travail antérieur de BIERNACKI, datant de 1891, [2] indiquant l'action préservatrice de l'albumine et des peptones sur la trypsine. Après notre publication, les mémoires de H. VERNON et de BAYLISS et STARLING ont mis le fait bien en évidence, comme nous l'avions fait nous-mêmes. H. VERNON [3] a étudié l'instabilité de la trypsine en solution alcaline à 4 $^{o}/_{oo}$ et à la température de 38° Il a vu que dans le cours de la première heure, la proportion de trypsine détruite pouvait s'élever à 70 $^{o}/_{o}$. En solution aqueuse neutre la quantité détruite en 1 heure peut être encore de moitié. H. VERNON opérait sur la tryptine de macération pancréatique. BAYLISS et STARLING (août 1903) ont noté également que la trypsine est un corps extrêmement instable, particulièrement en milieu alcalin et à la température du corps. C'est la confirmation partielle de nos résultats.

21. *Résultat général.*

En résumé, nous avons constaté que tous les éléments de la digestion pancréatique, suc inactif, kinase, albumine, mélange kinase + suc (trypsine) sont destructibles isolément à la température de l'étuve, qui est celle du corps et à un degré d'alcalinité qui est celui de la digestion normale et celui de la digestion artificielle optima. La destruction est d'autant plus énergique

(1) J. P. PAWLOW. *Le travail des glandes digestives* (édition française), 1901. 261.

(2) E. BIERNACKI. *Das Verhalten der Verdauungsenzyme bei Temperaturerhöhungen.* Zeits. für Biologie, 1891, XXVIII, 49-71, p. 55.

(3) H. M. VERNON. *The peptone-splitting ferments.* The Journal of Physiology 1903, XXX, 330-369, p. 349.



que les circonstances se rapprochent davantage de celles de la digestion naturelle, qu'on en réunit plus complètement les conditions, sans toutefois les réunir toutes.

Mais, au contraire, quand toutes les conditions sont réunies, c'est un changement de tableau. Non seulement la digestion s'accomplit, mais les agents d'exécution sont préservés. Toutes les combinaisons à deux, mélanges de suc à l'albumine, de kinase à l'albumine, mélanges de suc et de kinase l'un à l'autre, ne font guère qu'aggraver le péril de destruction des agents en laissant intacte la matière à digérer.

Le groupement à trois change la face des choses. A la même température et au même degré d'alcalinité où, tout à l'heure se produisait la destruction des agents isolés, ce groupement réalise la digestion, c'est-à-dire opère la destruction de l'albumine, et assure la conservation des agents.

Tous ces faits sont d'accord avec l'idée que la protéolyse trypsique est une réaction à trois facteurs qui exige leur intervention simultanée. Ils sont défavorables à l'hypothèse courante d'une opération en deux actes — le premier réalisé pendant le contact de la kinase au suc pancréatique et donnant naissance au ferment actif trypsine, acte auquel l'albumine serait étrangère — et un second acte consistant dans l'action protéolytique de la trypsine. En réalité la kinase agissant seule sur le suc inactif le détruit. Singulier exemple d'un *activeur de proferment* qui détruit ce proferment !

V. — Fixation des Agents, Kinase et Suc pancréatique par l'albumine. Imprégnations.

Le suc pancréatique inactif ou plus exactement sa protrypsine, d'une part, et la kinase du suc intestinal, d'autre part, n'agissent pas isolément sur l'albumine pour la digérer. Ce sont des diastases, car elles perdent leurs propriétés à l'ébullition ; elles sont inactives quand elles sont isolées, actives quand elles sont réunies.

22. *L'action des deux facteurs est simultanée et non successive.*

L'activité résulte de l'*action simultanée* des deux corps sur l'albumine (c'est-à-dire, en d'autres termes que *la digestion est une action à trois*). Il n'y a point *action successive* des deux agents sur la matière à digérer.

L'étude de la digestion des sucres complexes révèle nettement l'action successive exercée par des mélanges de ferments. Fischer et Bourquelot ont insisté sur ces exemples. Ce sont des transformations par étapes successives, en plusieurs temps,

en échelons. Les choses se passeraient-elles ainsi pour le mélange kinase+protrypsine? Ne serait-il point possible que la kinase *sensibilitât* l'albumine, c'est-à-dire l'amenât pour son compte à un certain état de transformation; et que de ce point, le suc pancréatique inactif (protrypsine) la conduisit plus loin. C'est ainsi qu'un mélange d'invertine et d'émulsine hydrolyse complètement le sucre de gentianose en une molécule de lévulose et de deux de dextrose, l'invertine commençant une action que l'émulsine continue: ou, encore plus simplement, le mélange amylase + maltase transforme l'amidon en glucose en deux temps: transformation d'amidon en maltose par l'amylase; transformation du maltose en glucose par la maltase. M. BOURQUELOT a posé la question de savoir si la protéolyse pancréatique ne serait pas une action de ce genre, une suite de fermentations échelonnées. — Les recherches que nous allons indiquer montrent qu'il n'en est rien. — D'autre part, C. DELEZENNE a parlé à diverses reprises d'albumine ou de fibrine " *préalablement sensibilisées* » par le suc intestinal (kinase)[1] et, cela, dans l'intention de rendre plus étroite l'analogie entre « *l'action conjuguée du suc pancréatique inactif et de l'entéro-kinase* „ avec " *l'action conjuguée de l'alexine de serum bactéricide et de la sensibilisatrice.* »

Ces considérations et aussi le désir d'analyser ce qui se passe dans la digestion naturelle nous obligent à examiner attentivement l'action exercée isolément par la kinase et par le suc inactif sur l'albumine. Nos recherches prouvent qu'il y a " *simple imprégnation* „, fixation de ces diastases par la matière albuminoïde, sans dénaturation appréciable de celle-ci.

Voici les résultats :

La kinase en quantité convenable (seuil) subit une fixation minime. Cette fixation devient appréciable si la kinase est employée en grand excès. Elle se fait mieux à froid qu'à la température de l'étuve. Dans cette opération, la kinase n'est pas dissimulée. Elle conserve ses qualités. La température de l'étuve, en milieu alcalin, détruit la kinase fixée ou libre.

Au contraire, en ce qui concerne le suc pancréatique inactif, celui-ci est fixé en quantité notable par l'albumine et la fixation s'accomplit mieux à la température de l'étuve. — Cette fixation d'ailleurs n'exerce pas d'effet favorisant appréciable sur la digestion ultérieure.

23. *Imprégnation de l'albumine par le suc pancréatique.*

L'expérience consiste à placer des cubes d'albumine dans du suc pancréatique inactif, pendant des temps différents, à l'étuve, puis à les laver à

(1) C. DELEZENNE. C. R. Soc. Biol., 7 février 1903, 171.

plusieurs reprises et à les éprouver ensuite au point de vue du suc qu'ils peuvent avoir retenu, en ajoutant 2 gouttes de kinase et suivant la digestion. Voici un exemple :

Expérience. — Un tube à essai A contient du suc pancréatique de fistule, inactif et trois cubes d'albumine pareils. Il est mis à l'étuve.

— Après 5 h. de séjour à 38° on prélève l'un des cubes. On le lave 7 à 8 fois à l'eau distillée. On le place dans un tube à essai *a* avec 2 gouttes de kinase et 1 cc. de solution de carbonate de soude à 5/1000. On remet à l'étuve pour suivre la digestion. On constate, au bout de 12 heures, une digestion assez avancée.

— Après 24 heures de séjour du tube A à l'étuve (24 heures d'imprégnation pour les deux cubes d'albumine restants), on retire l'un de ceux-ci. On le lave de même. On le place dans le tube à essai a_1 avec 2 gouttes de kinase et 1 cc. de la solution de carbonate de soude à 5/1000; on remet à l'étuve et on suit la digestion.

Après 24 heures, on constate que la digestion est assez avancée. Elle est à peu près au même point qu'elle était pour le premier tube *a*. Pas de changement dans le tube A.

Le résultat est manifeste. Il y a fixation assez rapide (presque maxima en 5 heures) du suc pancréatique inactif par le cube d'albumine. Cette imprégnation ne facilite ni ne hâte notablement le processus de digestion. En effet, un cube frais, non imprégné préalablement se digère *pari passu* avec un cube imprégné, l'un et l'autre étant, bien entendu, plongés dans le même liquide digestif actif.

L'imprégnation à froid est très faible.

24. *Imprégnation de l'albumine par la kinase.*

L'imprégnation de l'albumine par la kinase a été étudiée par diverses méthodes. La plus simple consiste à plonger préalablement dans une solution contenant de la kinase, des cubes d'albumine. On constate ce qu'ils ont pu en retenir en voyant comment ils se digèrent lorsqu'on ajoute du suc pancréatique inactif. — On peut aussi éprouver le liquide restant.

Les résultats sont les suivants :

Lorsque la kinase est en faibles proportions (comme dans les digestions typiques à seuil) on constate une imprégnation minime. A chaud elle est presque insignifiante en 5 heures ou compensée par la destruction qui est accrue ; à froid, elle est plus appréciable. Elle devient très notable lorsque le cube d'albumine est mis en présence d'une solution très riche en kinase.

25. *Imprégnation de l'albumine par la trypsine (mélange actif kinase + suc inactif.)*

L'imprégnation est minime à froid. Elle est considérable à chaud à la température de l'étuve. Le cube d'albumine retient, fixée, une quantité du mélange actif, suffisante pour le digérer. Si, après 1 h. ou 2 h. d'imbibition, le cube est lavé rapidement et à plusieurs reprises et qu'on le remette à l'étuve dans un mélange indifférent, il s'y digère. Plus la durée du contact préalable avec le mélange actif a été longue, plus la digestion ultérieure est rapide. Le liquide qui baigne le cube a conservé également la faculté protéolytique ainsi qu'on s'en assure en y plaçant un nouveau cube frais à digérer.

En somme, il y a une imprégnation réelle, proportionnelle à la durée de contact et à la température.

La liqueur qui a servi à une digestion peut digérer un second cube. Si l'on remet un troisième cube, l'activité protéolytique dans le milieu est très faible. On peut la restaurer en ajoutant de la kinase ou du suc pancréatique inactif dans des conditions qui éclairent le rôle des deux agents.

IIe Partie. B. — § VI. — Anti-kinase.

26. *Immunité des parasites intestinaux vis-à-vis de la protéolyse pancréatique.*

Le commensalisme intestinal suppose la résistance du parasite à l'action protéolytique des sucs digestifs de l'hôte. Les vers, Cestodes, Nématodes qui vivent dans l'intestin échappent, en effet, à la destruction pancréatique. Et cependant, ils peuvent absorber ou ingérer les sucs ambiants. Cette résistance se manifeste *in vitro* comme *in vivo* ; Léon Fredericq, en 1878, a pu conserver l'*Ascaris marginata* du chien pendant plusieurs jours, sans altération, dans une solution de suc pancréatique.

Cette résistance à la zymase-protéolytique-trypsine a été trouvée aussi, comme nous l'avons dit plus haut (no 1), dans le sérum sanguin. (C. Fermi, 1894). On en a donné des explications diverses. La plus récente consiste à l'attribuer à une substance empêchant l'action du ferment, à un *anti-ferment*, à une *anti-trypsine*. C'est à cette manière de voir que s'est arrêté E. Weinland, en ce qui concerne l'immunité des parasites intestinaux vis-à-vis de la digestion pancréatique. Il a admis que les tissus résistent aux ferments

digestifs par la production dans le liquide qui les baigne (lymphe, hémolymphe, sérum) d'*anti-ferments* et particulièrement d'*anti-trypsine*.

Nous avons annoncé que l'immunité des parasites intestinaux résulte d'un mécanisme différent. Elle est due à l'existence d'une *anti-kinase*, premier exemple d'une substance anti-kinasique. (Soc. de Biol., 24 janvier 1903, p. 131). M. Delezenne a annoncé aussitôt qu'il était arrivé à la même conclusion en ce qui concerne l'immunité du sérum. Il y a ici, peut-être, comme nous l'avons dit, (nº 1) un seul et même rouage physiologique envisagé l'un chez les Vertébrés, l'autre chez les Invertébrés. En ce cas, l'existence universelle de l'*anti-kinase* en ferait un facteur de la vie cellulaire en général, un agent cytologique et lui confèrerait une importance biologique de premier ordre.

Il importe donc de mettre son existence hors de contestation, et d'en indiquer le mode d'action. On verra que l'étude de cet agent éclaire en même temps celle de la trypsine et permet d'en saisir plus complètement l'action intime.

27. *La substance empêchante est destructible à l'ébullition.*

L'arrêt de la digestion trypsique par le liquide de macération des tissus du ver (*ascaris serrata* du chien, *taenia*) est facile à constater. Décider si cet arrêt est dû à une anti-kinase ou à un anti-ferment est beaucoup plus difficile, puisque le phénomène qui sert de critérium, c'est-à-dire l'arrêt de la digestion pancréatique, met en présence trois substances : suc pancréatique inactif, kinase, macération du ver. En tous cas, il s'agit d'une substance qui a le caractère des ferments solubles, d'être détruite par la chaleur au-dessous de 100°. La macération bouillie reste sans effet. L'activité des extraits est extrêmement atténuée par dix minutes de séjour dans le thermostat à 80°; elle est supprimée entièrement avant 95° (Weinland.)

28. *Preuves de l'existence de l'anti-kinase. La substance empêchante a une action élective sur la kinase.*

La preuve de l'existence de l'antikinase se déduit d'une série d'expériences comparatives.

C'est, d'abord, la comparaison des effets obtenus par l'action préalable de l'extrait parasitaire sur chacun des facteurs de la digestion trypsique.

L'extrait d'*ascaris* s'obtient en faisant macérer les tissus séchés pendant 24 heures avec la solution de fluorure de sodium à 2 %.

1° On constate, en premier lieu, que l'extrait d'*ascaris* mis préalablement

en contact avec la kinase pendant quelques heures à l'étuve (2 h., 3 h., 4 h.) annihile celle-ci. En ajoutant ensuite le suc pancréatique 1cc. et le cube d'albumine, la digestion ne s'accomplit pas. Il n'y a rien après 18 h.

2° Inversement, si l'on met la même quantité de macération (2 gouttes) en présence du suc inactif du pancréas (1cc.) la digestion ultérieure se fait. Elle est complète en 18 heures.

La *macération, d'après cela, agit électivement sur la kinase à l'exclusion du suc pancréatique.*

L'opération exige des précautions particulières. Elles sont nécessitées par le fait — que nous ne connaissions pas au début, — que la kinase se détruit elle-même, seule à l'étuve. Il faut donc tenir compte de cet affaiblissement si l'on opère en milieu alcalinisé 5/1000 de carbonate de soude — ou bien, il faut établir le contact préalable de la macération et de la kinase en liqueur neutre.

On note, dans une série nouvelle d'expériences, la quantité de macération d'*ascaris* nécessaire pour arrêter la digestion typique (suc inactif 1 cc, kinase 3 gouttes, cube d'albumine). C'est ici 2 gouttes. Il faut toujours opérer dans ces mêmes conditions et en liqueurs ayant le même volume total

La *macération agit sur la kinase, non seulement à l'exclusion du suc pancréatique, mais aussi à l'exclusion de la trypsine formée (mélange kinase + suc inactif).*

En effet, si au lieu d'ajouter les 2 gouttes de macération préalablement à la kinase, on les ajoute au mélange kinase + suc inactif + albumine et qu'on porte à l'étuve, on ne constate plus l'arrêt complet, comme précédemment, mais un retard. Pour arrêter complètement la digestion, il faut forcer la dose de macération, prendre 4 ou 6 gouttes. Les choses se passent ici, comme si le corps à corps de la macération avec la kinase était gêné par les autres facteurs, suc inactif et albumine, qui s'unissent à la kinase. L'épreuve suivante justifie cette interprétation.

Au lieu d'ajouter la macération au début d'une digestion typique, on l'ajoute dans une digestion entamée, qui a marché 6 heures, par exemple et où le cube d'albumine est déjà nettement attaqué. On constate alors que la dose de macération n'arrête nullement la protéolyse. Il faut employer des quantités de macération considérables, 8 gouttes, 10 gouttes.

Ces différences montrent bien que l'action de la macération ne porte pas sur la trypsine toute formée. S'il en était ainsi, la même quantité de macération suffirait à obtenir le même effet, quelles que soient les circonstances, puisque en définitive elle devrait atteindre le même corps existant en même proportion.

L'action de la macération est donc spécifique. Elle agit sur la kinase. Le corps actif mérite bien le nom d'*anti-kinase.* Nous emploierons désormais ce mot.

29. *Autodestruction de l'anti-kinase.*

Des épreuves très simples montrent que l'anti-kinase subit comme la kinase même une autodestruction à l'étuve, sensible surtout en solution alcaline.

30. *L'effet de l'anti-kinase sur la kinase est une inhibition, non une destruction.*

On constate qu'une digestion arrêtée par l'anti-kinase, d'une manière complète, pendant les 12 premières heures, ne l'est pas définitivement. Elle se met en train lentement, après 24 heures et au bout d'un temps suffisant (huit jours, par exemple), elle sera complète.

Si, dans une série de tubes contenant le mélange typique (suc inactif 1 cc + 3 gouttes kinase + cube albumine), on ajoute des quantités croissantes de macération, 2 gouttes, 4 gouttes, 6 gouttes, 8 gouttes, 15 gouttes, 20 gouttes, 30 gouttes, 40 gouttes), le volume total étant égalisé par addition de fluorure de sodium, on voit la digestion s'amorcer et s'achever successivement dans la série.

Au bout de 12 ou 15 jours (sous le toluène et à l'abri de toute action microbienne), on voit la digestion se manifester d'abord dans les premiers tubes (2), (3), puis successivement et progressivement, c'est-à-dire *par échelons*, dans les autres.

La kinase n'est donc pas entièrement et définitivement détruite. L'effet *anti* est passager. L'anti-kinase cesse d'agir, c'est-à-dire cesse d'exister. Il faut admettre qu'elle se détruit lentement.

L'action *anti* de l'anti-kinase est donc une inhibition qui paralyse la kinase, mais qui la laisse subsister néanmoins, puisqu'elle se manifeste à la longue et que la digestion a lieu.

31. *L'Anti-kinase, moyen de manifester l'état de la kinase et du suc pancréatique dans la digestion trypsique.*

Ces résultats relatifs à l'anti-kinase éclairent le mécanisme de la digestion pancréatique.

Les faits précédents montrent que, dans la digestion pancréatique de l'albumine, la *kinase conserve un certain degré d'existence et d'individualité* à côté du suc inactif, puisque elle est saisie dans ce mélange, au début, par son antagoniste l'*anti-kinase*, et qu'elle révèle un certain degré d'activité dès que son antagoniste disparait. L'anti-kinase saisit bien la kinase ; le reste

(suc pancréatique, albumine) n'est pas atteint; puisque le fait de rajouter de la kinase fait repartir la digestion suspendue.

Quelle est l'étendue de cette liberté de la kinase dans l'association avec le suc pancréatique pour former la trypsine ?

Que la kinase ne soit pas entièrement libre dans le mélange actif (trypsine) cela est évident. Cela résulte de ce que, comme nous venons de le voir, pour annihiler la même quantité de kinase (3 gouttes de la digestion typique) il faut des quantités d'anti-kinase (macération d'*Ascaris*) différentes suivant que la kinase est isolée, ou qu'elle est mélangée au suc inactif au début de la digestion, ou qu'elle leur est mélangée au cours de la digestion.

Dans la digestion ordinaire, une partie de la kinase est fixée dans le cube d'albumine avec du suc inactif, c'est ce que prouvent les expériences d'imprégnation citées plus haut : le cube lavé peut en effet se digérer en liqueur neutre. C'est probablement celle-là qui, dans une certaine mesure, est soustraite à l'action de ses réactifs. C'est cette kinase qui échappe ainsi, en grande partie, à l'action de la macération (anti-kinase) ou à l'action destructive de la chaleur.

Cette interprétation est vérifiée par deux expériences que nous avons communiquées à la Société de Biologie (16 mai 1903).

32. *Etude de l'albumine dans la protéolyse pancréatique.*

Nous avons étudié, dans une digestion typique conduite à moitié, le cube d'albumine à part et la liqueur ambiante à part.

Nous avons dit que le cube d'albumine retiré du mélange digestif après six heures est réduit à moitié. Si on l'enlève, qu'on le lave, et qu'on le place dans une solution légèrement alcaline (1 cc. carbonate de soude à 5/1000 + 40 gouttes fluorure de sodium 3 %), on constate qu'il se digère aussi vite, à très peu près, que s'il était resté dans le liquide digestif primitif.

Préparant un certain nombre de tubes à digestion typique, nous arrêtons la digestion après 6 heures ; on lave les cubes de manière à ne leur laisser que la liqueur qui les imprègne plus ou moins fortement. Puis on les met dans la solution alcaline précédente en ajoutant des quantités croissantes d'anti-kinase dans la série : 2, 4, 6, 15, 20, 30, 40 gouttes. On met à l'étuve.

On constate, après 12 heures (ce qui fait 18 en tout) que la digestion est complète dans le tube témoin qui n'a pas reçu d'anti-kinase, presque complète dans celui qui n'a reçu que 2 gouttes, et de moins en moins jusqu'à celui qui a reçu 15 gouttes. A partir de là, l'arrêt est complet. L'effet *anti* est absolu.

De plus, il est *définitif*. Après plusieurs semaines l'état est le même. On n'observe

plus de digestion ultérieure comme dans le cas où l'on a employé l'anti-kinase dès le début (n° 28. 1°) On ne voit plus cette attaque progressive, se produisant par échelons, et réglée par la dose d'anti-kinase.

Ainsi, pour le cube d'albumine, quand l'arrêt a lieu, ce n'est point un arrêt éphémère, c'est un arrêt définitif.

Il est donc vraisemblable que la continuation de la digestion, lorsqu'elle a lieu, est due au liquide ambiant de la digestion typique, où l'anti-kinase se détruit progressivement et où la kinase se libère.

34. *Etude du liquide digestif.*

L'étude de ce liquide ambiant vérifie cette induction. On recueille les liqueurs correspondant aux cubes de l'expérience précédente. On ajoute dans chacun des tubes contenant les échantillons, un cube d'albumine nouveau, puis des doses croissantes d'anti-kinase, 2, 4 6, 15, 30, 40 gouttes. On porte à l'étuve et on observe les effets après douze heures et ultérieurement.

— Après 12 heures, on constate, comme tout-à-l'heure, une digestion complète dans le premier tube, puis décroissante jusqu'au huitième tube correspondant à 15 gouttes d'anti-kinase. A partir de là, pas de digestion : les arêtes des cubes restent vives et nettes.

— Après huit jours, la digestion a marché. Le phénomène d'échelonnement s'est produit. L'arrêt est maintenant au tube de 30 gouttes. Plusieurs semaines après, le tube à 40 gouttes lui-même manifeste une digestion.

La conclusion est évidente. La kinase qui *subsistait* dans la liqueur digestive à côté du suc pancréatique inactif avait été annulée par l'anti-kinase. Cette inhibition a cessé : l'anti-kinase s'est détruite : la kinase a manifesté son action digestive sur l'albumine.

33. *Résumé.*

En résumé, dans la digestion typique de l'albumine, la liqueur digérante (mélange de kinase et de suc pancréatique inactif) se partage en deux portions. Une portion imprègne le cube d'albumine ; une autre portion le baigne.

Dans l'une et l'autre portion, la kinase conserve son individualité, révélée précisément par le fait que son réactif *l'anti-kinase* peut l'atteindre et la neutraliser. Mais l'état n'est cependant pas le même dans les deux portions. La neutralisation par l'anti-kinase est, en effet, définitive dans le cube : elle est passagère dans le liquide.

La digestion pancréatique est donc bien une action à trois personnages,

dans laquelle chacun, comme nous l'avons dit, conserve un certain degré d'individualité. C'est ce degré que nous venons d'éclaircir un peu.

35. *Application. Emploi de l'anti-kinase pour apprécier la valeur des trypsines et des sucs pancréatiques du commerce.*

Le type véritable du suc pancréatique est le suc naturel de fistule rendu actif par la kinase du suc intestinal. La valeur d'un suc artificiel quelconque, produit expérimentalement ou industriellement, sera d'autant plus grande qu'il s'approchera davantage d'exercer les actions qu'exerce le suc naturel. Or, ces propriétés sont au nombre de deux. Dans la proportion d'un cent. cube pour un cube d'albumine de 8 m/m de côté, le suc digère complètement le cube en 12 heures; en second lieu, il est entravé plus ou moins complètement par l'addition de la macération de *taenia* ou *d'ascarides*.

Pour apprécier la valeur d'un produit commercial, on préparera deux tubes : l'un contenant 1 cc. de liqueur additionnée d'un cube d'albumine ; la digestion doit se faire complètement en douze heures; l'autre contenant la liqueur, le cube d'albumine et quelques gouttes de la macération *d'ascarides* (anti-kinase), la digestion doit y être plus ou moins empêchée.

En opérant ainsi, nous avons constaté que beaucoup de produits commerciaux étaient franchement inactifs : d'autres exercent une action protéolytique plus ou moins marquée, mais sont peu sensibles à l'action *anti* de l'anti-kinase. Il y en a qui satisfont à peu près aux deux conditions et par là se rapprochent du suc naturel typique. La plupart des pancréatines du commerce sont des mélanges (n° 33) en voie de digestion plus ou moins avancée.



[612.3138] [Q 7260]

SUR LA SÉCRÉTION PSYCHIQUE DES GLANDES SALIVAIRES

(Phénomènes nerveux complexes dans le travail des glandes salivaires),

PAR LE PROFESSEUR J. PAWLOW (de St-Pétersbourg).

Dans ces derniers temps, la physiologie des glandes salivaires a fait surtout ressortir des phénomènes dans l'activité de ces organes, qu'on peut appeler *psychiques*. Comme ces travaux ont été effectués en majeure partie dans mon laboratoire, je trouve utile de les résumer ici, afin de présenter l'état actuel de la question et d'analyser les matériaux déjà nombreux, accumulés grâce aux recherches de mes collaborateurs. Cela a sa raison d'être, d'autant plus que ces matériaux sont restés en grande partie étrangers aux spécialistes ne connaissant pas le russe.

Les dernières recherches physiologiques sur les glandes salivaires, celles de GLINSKI (1), WULFSON (2), HENRI et MALLOIZEL (3), BORISOW (4), ont mis en lumière l'adaptation parfaite de ces glandes aux excitants différents, adaptation qui avait déjà été entrevue par CLAUDE BERNARD. Sous l'influence d'aliments durs et secs, les glandes salivaires déversent la salive en grande quantité, ce qui donne aux aliments la possibilité de déployer leurs propriétés chimiques, et aide le traitement mécanique de ces aliments, en facilitant ainsi leur passage à travers l'œsophage. Au contraire, la salive est sécrétée en quantité bien moindre quand il s'agit d'aliments contenant beaucoup d'eau libre, et la quantité de salive est alors strictement adaptée à la quantité d'eau contenue dans les aliments. Il est vrai que la salive est sécrétée en quantité plus grande pour le lait que pour la viande, mais il ne faut pas perdre de vue que l'addition de salive muqueuse au lait, empêche la coagulation du lait dans l'estomac en une grosse masse compacte, et grâce à cette circonstance, l'action digestive du suc gastrique sur le lait est rendue plus

(1) Travaux de la Société des médecins russes à St-Pétersbourg, 1895.

(2) Thèse de St-Pétersbourg, 1898.

(3) Comptes-rendus de la Société de Biologie de Paris, 1902; et Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1902.

(4) Le « Médecin russe » (VRATCH) 1903.

facile. Il n'y a pas ou presque pas de sécrétion salivaire pour l'eau et pour la solution physiologique de sel marin. Sous l'influence de toutes les substances chimiques fortement irritantes, introduites dans la cavité buccale, la salive est déversée en quantité strictement déterminée par la force excitante des diverses substances. Dans ce cas, ces substances sont diluées par la salive, et la muqueuse buccale est lavée. — Les glandes muqueuses déversent sur les aliments une salive riche en mucine et avec grande abondance d'amylase. Au contraire, la sécrétion déversée pour les substances chimiques est liquide, et il est évident que dans ce cas une grande quantité de mucus n'aurait aucune utilité, et pourrait même être nuisible. — Le sable (de mer ou de rivière) introduit dans la cavité buccale, éveille la sécrétion salivaire, et celle-ci sert à expulser le sable au dehors ou à l'entraîner dans l'estomac. Au contraire, les petits caillous, dont la substance est la même que celle du sable, ne provoquent aucune sécrétion salivaire, ou tout au plus une sécrétion insignifiante, car il est évident que l'organisme n'en tirerait aucun profit.

Il s'agit dans tous ces cas de réflexes spéciaux, lesquels grâce à l'excitabilité spécifique des terminaisons des différents nerfs centripètes (excitabilité mécanique ou chimique), déterminent les modes d'activité multiple des glandes, qui répondent à l'excitation.

Les mêmes rapports entre tous les stimulus susdits et la sécrétion des glandes salivaires s'observent aussi quand ces excitants ne viennent pas agir directement sur la cavité buccale du chien, mais quand ils se trouvent à l'extérieur; il faut seulement qu'ils aient le pouvoir d'attirer l'attention de l'animal.

La question suivante se pose : par quels procédés peut-on étudier ultérieurement ces nouveaux phénomènes ? Après quelques essais, nous avons résolu d'étudier le sujet d'une façon *objective*. A cet effet, l'expérimentateur, sans se préoccuper de l'état subjectif de l'animal en expérience, doit concentrer toute son attention sur la détermination rigoureuse des conditions extérieures, qui agissent sur l'activité des glandes salivaires. Le point de départ de ces recherches a été l'idée que la sécrétion dite psychique est constituée par le même réflexe spécifique qui se produit pendant l'excitation directe de la cavité buccale, avec cette seule différence qu'il est déterminé par l'excitation d'autres surfaces sensitives et qu'il est temporaire, relatif. De cette façon le but de ces recherches consistait dans l'étude des conditions dans lesquelles

apparaît ce réflexe particulier. Les premières recherches dans cette voie furent exécutées dans notre laboratoire par le Dr Tolotchinoff (1).

Ses expériences ont démontré, d'une façon tout à fait convaincante, me semble-t-il, que le sujet peut être étudié avec complet succès dans la direction indiquée. On constata les relations suivantes, apparaissant avec constance. Les réflexes susdits, aussi bien avec les substances alimentaires qu'avec les substances rejetées par le chien, disparaissaient complètement par la répétition de l'expérience. Mais la fonction peut réapparaître dans les conditions suivantes : si par exemple on tient devant l'animal à une certaine distance de la poudre de viande, et que l'expérience répétée plusieurs fois cesse de provoquer la sécrétion salivaire, il suffit de donner à goûter à l'animal de la même poudre de viande, pour voir la sécrétion salivaire se rétablir pour l'action de la poudre à distance.

On arrive au même résultat, si au lieu de donner à manger de la poudre de viande à l'animal, on lui déverse un acide dans la cavité buccale.

Quand l'acide se trouvant à distance de l'animal cesse de provoquer l'écoulement salivaire, alors outre un procédé tout à fait analogue à celui de l'expérience précédente (par exemple déversement de l'acide dans la bouche ou alimentation du chien avec de la poudre de viande), le rétablissement du réflexe à distance s'obtient aussi dans le cas où on montre au chien de la viande trempée dans de l'acide. Il faut remarquer que la viande seule ne provoque qu'une faible sécrétion salivaire, et que même la glande parotide ne sécrète pas du tout dans bien des cas.

Dans le cas de substances alimentaires, leur action à distance est influencée très sensiblement par l'état de faim ou par l'état de satiété de l'animal. Dans le second cas, la réaction est beaucoup plus faible; et par la répétition elle disparaît beaucoup plus vite que dans le premier cas.

Les propriétés particulières d'un objet agissent à distance plus faiblement que l'objet entier avec toutes ses propriétés. Par exemple, la seule odeur de la poudre de viande détermine une sécrétion salivaire moins abondante et disparaissant plus vite à la répétition que lorsque l'objet de l'expérience est constitué par la poudre de viande elle-même.

Le réflexe en question (que nous appellerons *relatif*), peut être arrêté du coup par certains moyens. Si immédiatement après avoir provoqué une forte sécrétion de salive par l'action du pain sec à distance, on montre de

(1) C. R. du Congrès des naturalistes et médecins du Nord à Helsingfors 1902.

la viande crue à l'animal, la sécrétion de salive peut s'arrêter instantanément. Si on montre du pain sec à un chien affamé, et si on donne à manger de ce pain à un autre chien, alors la sécrétion salivaire qui avait commencé chez le premier chien, peut disparaître. Un chien qui n'a jamais encore servi aux expériences, donne la réaction pour le pain à distance quand il se trouve à terre et dans une position normale, mais il cesse de réagir dès qu'il est transporté sur une table. Le même fait se produit avec toute autre substance excitante.

Quand on a déversé dans la gueule de l'animal un acide coloré en noir par de l'encre de Chine, le fait de montrer de l'eau colorée en noir, suffit pour faire couler la salive. On peut empêcher ou rétablir ce lien existant entre la couleur noire et la sécrétion salivaire, en déversant dans la gueule du chien soit de l'eau noire, soit de l'acide coloré en noir.

Quand une odeur non irritante, provenant d'une substance inconnue à l'animal, vient agir sur le chien, elle ne détermine pas d'écoulement salivaire. Mais si la substance odorante mise en contact direct avec la cavité buccale exerce une action fortement excitante sur la muqueuse, l'odeur seule suffit alors pour déterminer un écoulement salivaire.

Dans mon étude (1), j'ai tenté de tirer des conclusions générales d'ordre scientifique de tous les travaux parus jusqu'à présent sur l'activité des glandes salivaires, et de les schématiser, sinon physiologiquement, au moins provisoirement, en ce qui concerne les phénomènes nouveaux.

Afin de bien faire comprendre le point principal du côté nouveau pour la physiologie de ces recherches, il faut, dans les objets du monde extérieur, exerçant une action sur l'organisme animal, distingu r deux ordres de propriétés : les propriétés essentielles, déterminant absolument une réaction définie dans tel ou tel organe, et les propriétés non essentielles, agissant temporairement. Prenons comme exemple les acides. Leur action, qui est celle des agents chimiques, détermine dans la cavité buccale l'écoulement salivaire nécessaire à l'économie animale pour neutraliser, diluer et entraîner l'acide. Les autres propriétés physiques et chimiques, telles qu'une certaine coloration, une certaine odeur, n'ont pas par elles-mêmes de rapport direct avec la salive. En même temps, on remarque un fait possédant une immense

(1) Comptes-rendus de l'Académie de médecine militaire de Saint-Pétersbourg, 1903. Cette étude paraîtra prochainement dans le 3e volume de *Ergebnisse der Physiologie*.

importance pour les phénomènes de la vie, c'est que les propriétés dites non essentielles (marque conventionnelle des propriétés essentielles) de l'objet ne paraissent comme des excitants pour un organe donné (dans notre cas, des glandes salivaires), que quand leur action sur une surface sensible de l'organisme est jointe à l'action des propriétés essentielles. Mais si les propriétés non essentielles agissent seules pendant longtemps ou toujours (sans l'intervention des propriétés essentielles), elles n'acquièrent pas et peuvent même perdre toute importance pour l'organe considéré. Le mécanisme physiologique de cette relation pourrait être représenté de la façon suivante : admettons que l'action dans la cavité buccale des propriétés de l'objet essentielles pour la sécrétion salivaire, c'est-à-dire l'irritation du centre réflexe salivaire inférieur, coïncide avec l'action sur d'autres surfaces sensibles de l'organisme des propriétés non essentielles de l'objet et, en général, d'une foule de phénomènes du monde extérieur (excitation des yeux, du nez, etc) ; dans ce cas, l'excitation des centres correspondants de l'étage supérieur du cerveau choisira parmi les différentes et nombreuses voies qui s'ouvrent devant elle celles qui conduisent au centre réflexe salivaire. Il faut admettre que ce centre réflexe salivaire, se trouvant fortement excité, reçoit l'excitation de préférence aux autres centres, moins excités. Ce serait là le mécanisme général de tous nos phénomènes d'excitation psychique.

Ce fait que la réaction qui se produit à la vue du pain diminue d'intensité quand un autre chien mange le pain, pourrait être expliqué par le passage de l'excitation du centre salivaire au centre dynamique, dès lors fortement excité.

L'influence de l'état de faim ou de l'état de satiété sur le résultat de l'action de la nourriture à distance peut être expliquée par des changements d'excitabilité du centre salivaire, déterminés par la composition chimique du sang, différente à l'état de jeûne et après un repas abondant.

En procédant de cette façon et en raisonnant comme nous venons de le faire, le physiologiste se sent peu entraîné à donner à ces phénomènes le nom de " psychiques " ; mais, pour les distinguer des phénomènes nerveux communément analysés en physiologie, on pourrait les désigner sous le nom de " phénomènes nerveux complexes. "

En se basant sur les données exposées jusqu'à présent, le lecteur pourrait croire que les faits cités par nous quant aux phénomènes nerveux complexes,

sont, au point de vue subjectif, évidents par eux-mêmes, et que leur description physiologique n'est pas nouvelle. Il y a une part de vérité dans cette remarque. Pourtant le schéma physiologique des phénomènes nerveux complexes ne prétend pas à la nouveauté, mais seulement à l'opportunité, car nous pourrons le considérer comme une base qui pourra servir à exposer des faits nouveaux.

En ce qui concerne les faits mêmes énumérés jusqu'à présent, j'ai exprimé l'espoir dans mon étude citée, qu'ils peuvent être dès à présent étudiés avec plein succès. Cet espoir a été réalisé grâce aux expériences ultérieures faites dans mon laboratoire sur les phénomènes nerveux complexes de l'activité des glandes salivaires.

Le docteur Babkine (1) a contribué le plus à élucider le problème concernant l'apparition et la disparition du réflexe.

Voici une des expériences ordinaires sur le phénomène de la disparition du réflexe par la répétition.

Temps.	Mode d'excitation.	Quantité de salive en c. c.
2 h. 46 m.	Poudre de viande pendant 1 minute	0,7
2 h. 49 m.	"	0,3
2 h. 52 m.	"	0,2
2 h. 55 m.	"	0,1
2 h. 58 m.	"	0,05
3 h. 1 m.	"	0,05
3 h. 4 m.	"	0,0

La disparition du réflexe par la répétition de l'expérience a lieu régulièrement quand les conditions sont rigoureusement identiques, c'est-à-dire quand l'excitation est produite toujours de la même façon, par la même personne, qui exécute les mêmes mouvements, et avec le même objet (ceci s'appliquant aussi bien au contenu qu'au récipient). L'identité du dispositif n'est pourtant de rigueur que pour les phénomènes du monde extérieur qui d'une façon ou de l'autre sont liés à l'acte de manger ou bien à l'introduction dans la bouche des substances rejetées par l'animal. Les autres circonstances, telles que l'éclairage de la chambre par une lumière quelconque, les battements du métronome, etc., n'influent pas sur la marche générale de la disparition du réflexe.

(1) Travaux du Congrès de Pirogoff à St-Pétersbourg, 1904.

La rapidité de la disparition du réflexe par la répétition est manifestement liée à la durée de l'intervalle qui sépare les excitations successives. Plus l'intervalle est court, et plus rapidement disparaît le réflexe, et vice versa. L'observation suivante peut être donnée à titre d'exemple.

L'excitation est produite à distance par la poudre de viande. Elle se succède toutes les deux minutes, et le réflexe en question disparaît vers la 15e minute.
A l'excitation produite toutes les 4 minutes, le réflexe disparaît à la 20e minute.
» » » 8 » » » 54e »
» » » 16 » » persiste au bout de 2 h.

L'excitation toutes les 2 minutes étant de nouveau reprise, le réflexe disparaît au bout de la 18e minute.

Le réflexe disparu par la répétition ne revient spontanément qu'au bout d'un temps assez long, 2 heures au moins.

Si après la disparition du réflexe on soumet le chien à des excitations, qui ne sont pas liées à l'activité des glandes salivaires, alors, même dans le cas où ces excitations ne sont pas indifférentes pour le chien, elles restent sans effet sur le rétablissement du réflexe. On peut montrer au chien d'autres animaux, des jouets mécaniques d'enfants, on peut même exciter directement l'animal par ces objets (contact des objets, grattage, petits chocs, etc.), et le réflexe ne reparaît pas.

Or, l'action des phénomènes même insignifiants, mais liés d'une façon ou de l'autre à l'acte de manger, ou à l'introduction dans la cavité buccale de substances rejetées par l'animal, augmente immédiatement ou rétablit la réaction salivaire. Si la poudre de viande présentée à la main, qu'on levait et baissait continuellement, cesse d'agir sur la sécrétion salivaire, il suffit d'arrêter la main pour que la salive s'écoule de nouveau. Si une excitation quelconque cesse d'agir sur le chien quand elle est produite par une personne donnée, la même excitation produite par une autre personne suffit pour rétablir immédiatement le réflexe. On peut donc dire en conséquence, que toute nouvelle excitation, chaque nouvelle propriété même non essentielle d'une substance alimentaire ou d'une substance rejetée par l'animal, rétablit avec facilité le réflexe salivaire, disparu précédemment.

Déjà les faits relatés jusqu'à présent permettent de faire prévoir, que le réflexe relatif qui vient de disparaître ne peut empêcher en rien l'apparition d'un nouveau réflexe relatif. Voici un exemple :

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantité de salive en c. c.
—	—	—
1 h. 10 m.	Solution Extr. Quassiae	0,8
1 h. 13 m.	„	0,3
1 h. 16 m.	„	0,15
1 h. 19 m.	„	0,0
1 h. 22 m.	„	0,05
1 h. 25 m.	„	0,0
1 h. 28 m.	Poudre de viande	0,7
1 h. 31 m.	„	0,3
1 h. 34 m.	„	0,1
1 h. 37 m.	„	0,05
1 h. 40 m.	„	0,0

Pourtant, un réflexe relatif qui a disparu tout récemment ou depuis longtemps, peut être rétabli dans sa forme classique en tout temps, comme nous l'avons déjà vu d'après les expériences du docteur Tolotchinoff. Si un réflexe relatif bien défini, par exemple produit par la poudre de viande, a disparu par la répétition, il suffit de déterminer un réflexe essentiel avec la même poudre de viande ou avec n'importe quel autre aliment, et aussi avec les substances désagréables pour l'animal, pour voir reparaître le réflexe relatif. En plus, tous les autres réflexes relatifs, obtenus après celui qui a servi de point de départ, par exemple, le fait de montrer un acide, peuvent aussi rétablir le phénomène. Pour l'obtenir, la condition la plus importante aussi bien pour les réflexes relatifs supplémentaires que pour les réflexes essentiels, c'est qu'ils s'accompagnent *infailliblement* d'une sécrétion plus ou moins forte de salive.

L'action rétablissante des réflexes interposés (aussi bien relatifs qu'essentiels) est d'autant plus grande et plus sûre, que la sécrétion salivaire qui les accompagne est plus intense. Le fait peut être démontré par l'expérience suivante.

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantités de salive en c. c.	
—	—	—	
11 h. 34 m.	Poudre de viande	0,7	
11 h. 37 m.	„	0,4	
11 h. 40 m.	„	0,2	1,35 c. c.
11 h. 43 m.	„	0,05	
11 h. 46 m.	„	0,0	

A 11 h. 49 m. on produit l'excitation à distance par un acide pendant une minute; on obtient en tout 1,cc2 de salive.

11 h. 52 m.	Poudre de viande	0,1	0,1 c. c.
11 h. 55 m.	»	0,0	

A 11 h. 58 m. on déverse de l'acide (0,25 %) dans la cavité buccale du chien; au bout de la première minute, on obtient 2,cc8 de salive. En tout 3,5 c.c.

12 h. 2 m.	Poudre de viande	0,4	0,8 c. c.
12 h. 5 m.	»	0,3	
12 h. 8 m.	»	0,1	
12 h. 11 m.	»	0,0	

A 12 h. 14 m. on verse dans la cavité buccale du chien de l'acide à 0,5 %. Au bout de la première minute, on obtient 3cc,1 de salive. En tout 8,0 c. c.

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantités de salive en c. c.	
12 h. 20 m.	Poudre de viande	0,7	1,5 c. c.
12 h. 23 m.	»	0,4	
12 h. 26 m.	»	0,2	
12 h. 28 m.	»	0,15	
12 h. 32 m.	»	0,05	
12 h. 35 m.	»	0,0	
12 h. 38 m.	»	0,0	

L'action rétablissante sur la sécrétion des réflexes interposés était plus prononcée aussitôt après le réflexe, dès que la sécrétion provoquée par lui était tarie, et ensuite cette action diminuait progressivement à mesure qu'on s'éloignait de ce moment. Pourtant l'action rétablissante existe encore quand (dans le cas du réflexe interposé relatif) il disparait lui-même sous l'influence de la répétition.

L'action rétablissante sur la sécrétion d'un seul et même réflexe essentiel, quand il vient à être répété plusieurs fois, diminue progressivement, et peut même être abolie. Dans ce cas, le remplacement d'un réflexe essentiel par un autre rétablit de nouveau le réflexe relatif primitif. Voici un exemple :

On donne à manger de la poudre de viande. On obtient en tout 4,0 c. c. de salive.

Temps.	Mode d'excitation à distance	Quantités de salive en c. c.	
11 h. 48 m.	Poudre de viande.	0,8	2,8 c. c.
11 h. 51 m.	„	0,7	
11 h. 54 m.	„	0,5	
11 h. 57 m.	„	0,3	
12 h.	„	0,2	
12 h. 3 m.	„	0,1	
12 h. 6 m.	„	0,0	
12 h. 9 m.	„	0,0	

A 12 h. 10 m. on donne à manger de la poudre de viande. On recueille en tout 3cc,4 de salive.

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantités de salive en c. c.	
12 h. 14 m.	Poudre de viande.	0,6	1,15 c. c.
12 h. 17 m.	„	0,4	
12 h. 20 m.	„	0,1	
12 h. 23 m.	„	0,0	
12 h. 26 m.	„	0,05	
12 h. 29 m.	„	0,0	

A 12 h. 30 m. on donne de nouveau à manger de la poudre de viande. En tout 3cc,6 de salive.

Temps.	Mode d'excitation à distance	Quantités de salive en c. c.	
12 h. 34 m.	Poudre de viande.	0,3	0,5 c. c.
12 h. 37 m.	„	0,2	
12 h. 40 m.	„	0,0	
12 h. 43 m.	„	0,0	

A 12 h. 44 m. on donne de la poudre de viande. En tout 4cc,0 de salive.

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantités de salive en c. c.	
12 h. 48 m.	Poudre de viande.	0,0	0,0 c. c.
12 h. 51 m.	„	0,0	

A 12 h. 52 m. on déverse de l'acide dans la cavité buccale du chien. On recueille en tout 4.cc9 de salive.

Temps.	Mode d'excitation à distance.	Quantités de salive en c. c.	
12 h. 56 m.	Poudre de viande.	0,7	1,85 c. c.
12 h. 59 m.	"	0,4	
1 h. 02 m.	"	0,2	
1 h. 05 m.	"	0,1	
1 h. 08 m.	"	0,05	
1 h. 11 m.	"	0,0	

Mais le remplacement d'un réflexe essentiel par un autre, en qualité de moyen devant faire réapparaître le réflexe disparu a aussi ses limites ; il arrive un moment où même les réflexes essentiels les plus divers ne peuvent rétablir le réflexe relatif disparu.

Comme nous l'avons déjà remarqué, je ne rapporte dans cette étude qu'une partie seulement des données recueillies par le D[r] Babkine sur le rétablissement de notre réflexe. Mais nous devons aussi au même auteur des expériences concernant l'arrêt de ce réflexe.

Déjà dans les expériences du D[r] Tolotchinoff on voyait se dessiner ce fait, constaté objectivement, qu'à chaque excitation motrice un peu forte du chien, le réflexe salivaire relatif diminuait ou disparaissait complètement. Dans les expériences du D[r] Babkine, le chien était amené à un état d'excitation motrice très prononcée (tremblement de tout le corps), soit par des excitations intenses des yeux et des oreilles (coups frappés à la cloison de la chambre voisine, éclairage intense de la chambre qui était auparavant obscure), soit par des excitations tout à fait nouvelles pour lui (sons d'une trompette ou d'un grammophone dirigés de son côté).On produit un réflexe essentiel, par exemple, avec de la poudre de viande. On s'attend à un reflexe relatif fort. Mais auparavant le chien est excité musculairement d'une façon très intense par les moyens sus-indiqués. Immédiatement après le réflexe relatif descend à zéro. Il faut noter surtout l'apparition et la marche générale du réflexe relatif par rapport au temps qui s'écoule depuis l'excitation motrice. Une salivation appréciable ne se produit que lors de la deuxième excitation à distance, et encore l'écoulement est-il très peu abondant. Il augmente lors de la troisième excitation et acquiert sa valeur normale, c'est à dire la valeur correspondante à l'excitation présente, si aucune cause empêchante n'était venue agir sur l'expérience dès le début. Maintenant l'action va disparaître par la répétition de l'expérience, comme les choses se passent à l'état normal.

Il faut conclure de ce fait, que l'excitation produite dans l'expérience précédente dès le début se propageait à son centre correspondant supérieur, mais jusqu'à la troisième excitation l'ébranlement produit était envoyé en d'autres régions, mais non au centre salivaire inférieur, ainsi que cela se passe habituellement.

A la même catégorie de faits appartient aussi la curieuse expérience suivante. Chez certains chiens tout particulièrement avides de viande, la glande parotide ne laisse écouler aucune salive à l'excitation produite par la viande à distance, alors que chez les chiens moins avides on constate dans les mêmes circonstances la présence d'un écoulement, bien que peu abondant. Chez les animaux de la première catégorie, la secrétion salivaire se produit aussi pendant les premières secondes, mais à mesure que l'excitation motrice augmente, la secrétion s'arrête complètement.

Les expériences exposées ne sont plus des observations isolées; elles constituent une introduction à l'étude systématique du sujet et à l'explication des phénomènes nouveaux et complexes qui nous préoccupent. Le nouveau domaine apparaît en effet très complexe et les questions surgissent les unes après les autres ; mais cette complexité du sujet n'empêche en rien une étude détaillée et approfondie. Les expériences pouvaient facilement être systématisées. Au laboratoire, les expériences exécutées par un des travailleurs, étaient répétées par d'autres travailleurs sur de nouveaux chiens. On voyait nettement que la voie choisie pour l'étude des phénomènes nerveux complexes était la bonne. A chaque moment on constatait les bons côtés de la méthode objective. La rapidité avec laquelle il est possible d'accumuler des faits précis et la facilité de leur interprétation constituaient un contraste frappant avec les résultats indécis et discutables de la méthode subjective. Pour bien se rendre compte de cette différence, prenons quelques exemples.

Avec des excitations répétées à distance par la poudre de viande, on arrive à arrêter le réflexe. Pour quelle raison? Le raisonnement subjectif serait le suivant : le chien s'est rendu compte de l'inutilité de ses efforts pour obtenir de la poudre de viande, il s'est froissé, etc. Voyons l'expérience suivante du D[r] BIBNINE. On a donné maintenant de l'eau à boire au chien. Le chien boit l'eau, mais en vertu de la relation physiologique déjà indiquée, il ne se produit aucun écoulement de salive, ou bien un écoulement insignifiant. A quelle réaction doit-on maintenant s'attendre par le raisonnement subjectif,

si on renouvelle l'excitation par la poudre de viande à distance? Il semblerait que le chien, après avoir reçu de l'eau, sera maintenant disposé à croire qu'il obtiendra de la poudre de viande et concentrera toute son attention de ce côté. En réalité la réaction est nulle. Mais montrez-lui maintenant un acide. L'acide va déterminer un écoulement salivaire, et consécutivement la poudre de viande présentée à distance provoquera aussi la sécrétion. Comment expliquer ces faits? Cette question ainsi posée est bien difficile à résoudre en se plaçant au point de vue subjectif. Il semblerait que le fait de montrer un acide n'a pu éveiller chez l'animal l'espoir de recevoir de la poudre de viande.

Mais l'observateur objectif se contente de constater les rapports réels qui existent entre les phénomènes observés, et s'aperçoit sans peine que tout ce qui excite plus ou moins fortement la sécrétion salivaire, présente en même temps les conditions essentielles pour le rétablissement du réflexe disparu. — Un autre exemple. Le réflexe relatif disparaît par la répétition et ne se rétablit spontanément qu'au bout d'un temps assez long. Pourquoi? On pourrait dire, en se plaçant à un point de vue subjectif, que le chien a oublié la supercherie, grâce au nombre considérable d'excitations intermédiaires. Mais on peut soumettre l'animal pendant l'intervalle à toutes les excitations possibles, le divertir de tous les moyens, et pourtant l'intervalle n'est nullement abrégé. Or il suffit d'exercer n'importe quelle action, pourvu qu'elle soit liée à l'acte de la sécrétion salivaire de l'animal, et la supercherie est oubliée immédiatement. — Certains chiens, à la vue des cochons d'Inde, sécrètent de la salive en les flairant; dans ce cas le réflexe relatif qui était perdu reparaît instantanément (expérience du Dr Sellheim).

Ainsi, la recherche objective des phénomènes dits psychiques chez les animaux est la continuation directe et l'extension de l'expérimentation physiologique sur l'organisme vivant, et le matériel de faits rassemblé de cette façon et systématisé doit être apprécié exclusivement à un point de vue physiologique, en fournissant une base pour les suppositions sur les propriétés et les rapports des diverses parties du système nerveux. Et ces suppositions seront vérifiées par de nouvelles variantes des expériences semblables, ou bien par la répétition de ces expériences en excluant telle ou telle autre partie du système nerveux, soit centrale, soit périphérique.

Je rapporterai ici un exemple concernant cette dernière façon de procéder. Il faut admettre, en se basant sur les faits exposés plus haut, que tout réflexe relatif est constitué grâce à l'existence du réflexe essentiel; il apparaît, dès

que la simultanéité avec ce dernier se produit, ne fût-ce qu'une fois; il disparaît, au contraire, en l'absence prolongée de simultanéité. La vérification de ce rapport avec les réflexes relatifs durables présentait un grand intérêt, et fut l'objet d'expériences faites par le Dr SELLHEIM (1) (ces mêmes expériences furent faites auparavant aussi dans mon laboratoire par le Dr SNARSKY (2), mais elles n'ont pas été analysées à fond). Dans ces expériences, on produisit tout d'abord sur un chien normal les réflexes relatifs, aussi bien que les réflexes essentiels pour les diverses subtances alimentaires et aussi pour les substances rejetées par l'animal. Après quoi, on sectionna chez l'animal le nerf glosso-pharyngien et le nerf lingual des deux côtés. Quand le chien fut complètement remis de l'opération, on répéta sur l'animal toutes les anciennes expériences. A la première expérience du chien opéré, il semblait qu'il n'y avait pas de différence appréciable avec l'état normal : la sécrétion salivaire se produisait presque dans les mêmes proportions qu'avant l'opération, aussi bien pour l'action à distance des diverses subtances que pour leur introduction dans la cavité buccale. Mais en répétant les expériences, on remarqua que, pour certaines substances, telles que la solution de l'extrait de quassia, la saccharine, et aussi pour les solutions faibles d'acide chlorhydrique et de sel marin, et surtout pour les deux premières substances, le déversement réitéré dans la cavité buccale amenait l'affaiblissement rapide du réflexe salivaire, tandis que le réflexe essentiel est caractérisé par sa constance, malgré la répétition de l'expérience. Or on pouvait tirer la conclusion, que pour certaines substances, le réflexe essentiel avait maintenant disparu, et il apparaissait clairement que le réflexe conservé n'était autre qu'un réflexe relatif. Cela paraissait d'autant plus exact, que maintenant la sécrétion salivaire était presque la même sous l'influence des substances sus-indiquées (surtout pour l'amer et pour la saccharine), agissant à distance ou introduites dans la bouche.

Dès lors, il semblait intéressant d'examiner ce que deviennent les réflexes relatifs, ne s'accompagnant pas de réflexes essentiels correspondants, si l'on répète l'expérience tous les jours. Très rapidement l'action des subtances amères commença à diminuer et au bout d'une ou de deux semaines, elle était devenue égale à celle de l'eau. Le résultat est suffisamment clair : grâce à

(1) Thèse de St-Pétersbourg, 1904.
(2) Thèse de St-Pétersbourg, 1902.

la section des fibres nerveuses spécifiques, conduisant l'excitation produite pour les subtances amères, il y a eu disparition du réflexe essentiel pour l'amer, et pendant un certain temps cette circonstance a provoqué aussi la disparition du réflexe relatif. — Ce fait dans toute son étendue ne s'applique qu'aux subtances amères ; il n'est pas aussi net pour la saccharine (puisqu'on avait pris une solution assez forte), et encore moins pour les acides, le sel, etc. Il appert, que les autres substances, outre l'excitation des fibres chimiques spécifiques, excitent encore d'autres nerfs centripètes se trouvant dans la cavité buccale, et consécutivement le réflexe essentiel continue à exister pour elles, même après la section des nerfs mentionnés plus haut.

La question suivante présente un grand intérêt : qu'est-ce qui constitue le réflexe essentiel et le réflexe relatif pour les substances alimentaires ? Les matériaux accumulés jusqu'à présent ne peuvent nous renseigner suffisamment à cet égard. Dans les expériences du docteur Heiman (1), faites dans mon laboratoire, les propriétés chimiques des subtances alimentaires n'exercent pour ainsi dire pas d'influence sur la sécrétion salivaire. Dans ces expériences, mieux que dans toutes les autres, apparaissent les défauts nombreux, au point de vue de la méthode, des expériences sanglantes. Et c'est pourquoi les résultats obtenus par ce procédé doivent être répétés et vérifiés. Le docteur Sellheim, dans ses expériences sur des chiens porteurs de fistule, n'a pas remarqué non plus de différence dans la sécrétion salivaire pendant l'acte de manger avant et après la section des nerfs indiqués.

Après l'exposé des matériaux nouveaux se rapportant à l'innervation de la fonction salivaire, il ne sera peut-être pas superflu de revenir encore une fois sur les points essentiels de la schématisation physiologique de ces phénomènes. Il est certain qu'il sont beaucoup plus complexes qu'ils ne nous le paraissent dans notre exposé. Mais grâce à cette schématisation, nous pouvons aller de l'avant dans l'étude objective du sujet, et de ce fait, elle a sa raison d'être.

La dénomination de " réflexes " donnée aux phénomènes nerveux complexes est pleinement justifiée. Ces phénomènes ont *toujours* comme point de départ l'excitation des terminaisons périphériques des différents nerfs centripètes, et cette excitation se propage par les nerfs centrifuges jusqu'aux glandes salivaires.

(1) Thèse de St-Pétersbourg, 1904.

Ce réflexe est spécifique, comme tous les réflexes naturels (c'est-à-dire non artificiels, produits dans les laboratoires), et il est l'expression d'une réaction déterminée de l'organisme, de tel ou tel organe, à une excitation déterminée.

Ce réflexe se rapporte aux fonctions des structures supérieures du système nerveux des animaux, et cela pour les raisons suivantes. Tout d'abord, parce que représentant un des phénomènes les plus complexes dans le fonctionnement nerveux, il doit nécessairement être lié aux étages supérieurs du système nerveux. En second lieu, déjà en se basant sur les expériences sanglantes faites sur les animaux, soit intoxiqués, soit ayant les hémisphères cérébraux enlevés, et aussi en se basant sur les expériences sur des animaux ayant survécu après l'enlèvement total ou partiel des hémisphères, on peut affirmer que le réflexe relatif demande pour se produire l'intervention des hémisphères cérébraux.

Ces réflexes sont relatifs, temporaires; et ceci constitue leur caractéristique et les distingue en même temps des réflexes simples, étudiés depuis longtemps en physiologie. Leur caractère temporaire présente deux formes : ils peuvent soit exister pendant un certain temps, soit être absents; ou bien, dans l'espace d'un temps court, ils peuvent apparaître ou disparaître. D'une façon générale, leur présence ou leur absence est réellement déterminée, ainsi que nous l'avons vu, par la simultanéité (simple ou multiple) de l'excitation du centre réflexe inférieur d'un organe en activité avec l'excitation d'autres voies centripètes des différents points des hémisphères cérébraux. Par la répétition de la coïncidence des excitations de ces deux centres, les voies conduisant du centre supérieur au centre inférieur deviennent de plus en plus perméables, et la transmission devient de plus en plus facile. Quand la coïncidence de l'excitation des deux centres ne se produit qu'à de rares occasions, cette voie devient de moins en moins abordable et peut même devenir à la fin impraticable.

Quelle est l'explication physiologique qu'on peut donner de la rapide et constante disparition du réflexe relatif par la répétition de l'expérience et de sa rapide réparation dans des circonstances bien déterminées? Certains faits paraissent démontrer que ce phénomène rentre dans la catégorie des faits d'épuisement. Premièrement, le réflexe relatif disparaît et au bout d'un certain intervalle reparaît spontanément. En second lieu, la répétition se faisant avec un rythme plus fréquent, le réflexe relatif disparaît plus vite qu'à un autre rythme plus lent. Cette explication cadre bien avec l'opinion généralement admise sur la grande fatigabilité des centres supérieurs pour des excitations

monotones et répétées. Le fait du rétablissement du réflexe relatif après l'écoulement salivaire déterminé par un réflexe essentiel, ou même par un autre réflexe relatif suffisamment intense, pourrait être expliqué de cette façon, que malgré un certain degré de fatigue du centre nerveux supérieur, son excitation pénètre de nouveau jusqu'au centre salivaire inférieur, du moment que les voies deviennent perméables grâce à l'irritation récente et intense de ce dernier.

En faveur de cette explication se prononcent les expériences citées précédemment sur la répétition des excitations avec la poudre de viande, qu'on fait semblant de donner ou qu'on donne réellement à manger à l'animal.

Mais déjà vers la fin de cette expérience, s'observe un fait qui fait paraître très complexe le mécanisme du processus. Quand l'alimentation par la poudre de viande a cessé de produire un effet sur le réflexe relatif, le déversement d'acide chlorhydrique dans la cavité buccale du chien a été suivi d'un effet positif. Il faut par conséquent introduire de nouveaux éléments dans notre raisonnement. Mais il faut néanmoins prendre en considération, qu'à la fin arrive un moment, où malgré qu'on fasse varier les réflexes essentiels, notre réflexe relatif primitif disparaît et ne reparaît spontanément qu'au bout d'un intervalle d'assez longue durée.

Il est évident que pour arriver à une solution satisfaisante du problème posé il y a nécessité d'une étude ultérieure de longue haleine. Il est très probable que nous avons affaire ici à des phénomènes parmi les plus complexes de l'activité des centres nerveux supérieurs.

Il est certain qu'à l'heure actuelle, la physiologie des centres des régions supérieures du système nerveux des animaux même supérieurs, ne pourra être étudiée et approfondie, qu'à condition de reposer sur un terrain purement objectif, et de se séparer complètement des conceptions obscures de la psychologie subjective. Quel intérêt, par exemple, peuvent présenter les observations des auteurs qui constatent qu'après l'extirpation du cerveau ou d'une autre partie du système nerveux, l'animal était devenu méchant ou plus doux qu'auparavant, moins conscient, etc., alors que ces définitions se rapportent elles-mêmes à des conceptions plus complexes, et non encore analysées par les sciences exactes.

[612.843] [Q 3782]

EXEMPLE DE LUTTE ENTRE LES CHAMPS VISUELS,

PAR LE Dr ELEMÉR VERESS,

Assistant de Physiologie.

(Institut de Physiologie. Université de Kolozsvár)

On peut provoquer une différence notable dans l'état physiologique des deux moitiés de l'organe visuel de la façon suivante : pendant que l'un des yeux présente encore l'image consécutive qui suit un vif éclairage, on fait agir la même source lumineuse comme excitant objectif sur l'autre œil.

Voici comment on opère : on couvre complètement l'un des yeux, et de l'autre on regarde un bec Auer à incandescence, à une distance de 50 à 60 cm. jusqu'à ce que l'adaptation ait atteint un degré tel que l'on distingue nettement le réseau du corps incandescent. Si l'on cache alors l'œil soumis à cet éclairage et que l'on fixe la source lumineuse avec l'œil adapté pour l'obscurité, on parvient, par un certain effort, à observer isolément l'état d'excitation tantôt de l'un des deux yeux, tantôt de l'autre. Dans l'œil qui était adapté pour la lumière, l'image consécutive fait son apparition quelques secondes après l'occlusion de l'œil — elle est ordinairement verte en son milieu, rouge sur les bords.

Après le changement d'éclairage des deux yeux, au début de l'action de la vive lumière sur l'un des yeux, c'est l'état d'excitation de cet œil non encore adapté pour la lumière, qui attire principalement notre attention; mais avec un peu d'exercice, nous réussirons à projeter dans le champs visuel subjectif, l'image accidentelle existant dans l'un des yeux, à côté de l'image vue directement par l'autre œil. Il suffit d'un certain effort pour fixer notre attention tantôt sur l'une impression, tantôt sur l'autre, et même pour masquer complètement l'image directe de la source lumineuse — qui représente un état bien supérieur d'excitation — par l'image accidentelle colorée.

Il est tout à fait superflu dans cette expérience, comme d'ailleurs dans tous les exemples de lutte entre les champs visuels, de changer la direction du regard ou de modifier l'état de l'accommodation, et même il faut autant que possible éviter ces changements.

Si l'on est parvenu, grâce à un certain effort de volonté, à provoquer le phénomène de la lutte des champs visuels, on constatera une transformation caractéristique de l'ensemble de l'image positive de la source lumineuse. L'image a pour ainsi dire perdu sa matérialité ; elle ne présente plus les qualités qui dans d'autres circonstances nous permettent de juger des dimensions en profondeur de l'objet. L'image de la lampe devient plane, elle perd son relief, attendu que l'état d'excitation de l'autre œil n'intervient plus pour l'appréciation de la dimension en profondeur.

La lutte, l'émulation des champs visuels, ou mieux l'émulation des images des champs visuels, atteint alors tout le degré de perfection dont elle est susceptible.

[612.843.2] [Q 87]

SUR LA NATURE DE L'IRRADIATION,

PAR LE Dr ELEMÉR VERESS,
Assistant de Physiologie.

(Institut de Physiologie. Université de Kolozsvár.)

L'IRRADIATION qui accompagne certains états fonctionnels de l'organe visuel est, pour beaucoup d'auteurs, un phénomène physiologique, en rapport exclusivement avec l'extension du processus nerveux d'excitation, c'est-à-dire que la fonction des éléments rétiniens excités se propagerait aux régions voisines, non directement atteintes par l'excitant. D'autres donnent de l'irradiation une explication purement physique, basée principalement sur l'aberration de sphéricité et sur les phénomènes de diffraction produits au niveau de la pupille.

J. PLATEAU (1), et plus récemment CHARPENTIER (2) et G. WOLFF (3), ont adopté l'explication physiologique de l'irradiation. Cette opinion paraît justifiée si l'on considère les changements qui se produisent dans la rétine sous l'influence de l'excitant lumineux, puis certains phénomènes d'images accidentelles, et de plus les changements présentés par la pupille sous l'influence de l'adaptation.

Si nous fixons pendant assez longtemps une source lumineuse, nous constatons sans peine que les phénomènes de l'irradiation, après avoir présenté au début une augmentation passagère durant quelques secondes, s'affaiblissent ensuite graduellement.

PLATEAU, se servant uniquement de surfaces éclairées, avait institué des expériences sur les relations qui existent entre la durée de l'observation et l'extension de l'irradiation. Il avait conclu de ces expériences que l'irradiation augmente en proportion directe de la durée de l'observation de l'objet éclairé (4). Si nous tenons compte du fait que lors de l'observation de surfaces éclairées, l'adaptation ne comporte pas de changements aussi marqués des

(1) *Ueber die Irradiation.* POGGENDORF'S Annalen d. Physik u. Chemie. Ergänzungsbnd. 1842. I. 79., 193 et 405.

(2) *Propagation de la sensation lumineuse aux zônes rétiniennes non excitées.* Compt. rend. 1886. CII, 983.

(3) *Zur Théorie der Irradiation.* III. internat. Congress f. Psychologie, 198. Dans Zeitschrift f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane, 1899, XXI, 196.

(4) l. c. p. 196.

éléments nerveux que l'action d'un foyer lumineux, nous serons moins frappés des divergences auxquelles ont abouti ces deux séries d'expériences exécutées dans des conditions différentes, une fois avec une surface éclairée, l'autre fois avec un foyer lumineux.

On peut démontrer de différentes façons, que l'irradiation diminue quand on prolonge la durée de la contemplation d'un foyer lumineux, par des expériences exécutées au moyen de sources lumineuses. Si nous dirigeons par exemple le regard vers le soleil couchant, lorsqu'il n'est plus qu'à 15° à 20° au-dessus de l'horizon, l'image du disque solaire nous apparaîtra avec des contours nets, déjà au bout de 50 à 60 secondes (ce temps varie nécessairement un peu d'une personne à l'autre, comme dans toutes les expériences de ce genre dont il est question plus loin), en supposant un certain degré d'endurcissement de l'œil, variable d'un sujet à l'autre. Tandis qu'au début de cette observation, des nuages en forme de stries ou des branches d'arbres, passant au devant du disque solaire, semblent comme noyés dans les flots de rayons lumineux, il suffit du temps assez court dont il vient d'être question pour que ces objets soient vus à peu près sans altération de leur forme ni de leurs dimensions. Ce stade de l'adaptation est caractérisé par un certain retour au repos de l'organe visuel et de l'état psychique. De même, on arrive à percevoir nettement le filament d'une lampe à incandescence en 60 secondes au plus. On peut faire une expérience analogue au moyen d'un bec Auer à incandescence. On regarde à une distance de 50-100 cm. la partie la plus lumineuse du brûleur, large de 2-3 cm., en ayant soin de cacher le reste de la source lumineuse par le bord de l'abat-jour en verre opale. Si l'éclairage vaut 70 à 80 bougies à la distance d'un mètre, l'irradiation ira en augmentant au début de l'observation pendant 8 à 10 secondes; la surface éclairante nous paraît uniformément lumineuse, sans que nous y distinguions le moindre détail. C'est le stade de l'excitation rétinienne pendant lequel la pupille continue à se rétrécir, ou se maintient au maximum du rétrécissement pendant un certain temps. Dans un stade plus avancé de l'adaptation, l'œil arrive à reconnaître la structure du bec incandescent en 30-50 secondes, suivant les dimensions, l'éclat etc., de la source lumineuse, et à distinguer les filaments incandescents, limitant de petits champs polygonaux obscurs.

L'affaiblissement de l'irradiation se manifeste de la même façon aussi bien dans la *fovea centralis* que dans les différentes portions voisines, adaptées différemment.



Le phénomène s'observe aussi bien dans la vision monoculaire que dans la vision binoculaire ; mais dans le premier cas, il prend 15 à 20 secondes de plus pour s'établir (1). Si nous répétons l'expérience, alors que les images accidentelles colorées, évoquées par la première expérience, ont déjà disparu, nous constaterons que l'organe visuel arrive à triompher plus rapidement de l'irradiation.

L'affaiblissement de l'irradiation atteint son maximum à l'instant où l'image du corps incandescent prend un ton d'un bleu phosphorescent. En effet, l'organe visuel décompose en ses composantes la lumière blanche, composée de toutes les radiations spectrales (2). La lumière du bec Auer montre souvent à partir de ses bords et de la pointe du brûleur un ton plus ou moins jaune. L'œil commençant l'observation par cette lumière jaune, à côté de laquelle les autres couleurs spectrales existent également dans la source lumineuse, l'œil conclut à l'existence des couleurs de l'extrémité la plus réfrangible du spectre.

La décomposition en couleurs progresse toujours du rouge au violet. Dans le cas donné, nous avons d'abord une sensation colorée verdâtre, immédiatement après, celle d'un vert pur, et ensuite, celle d'un bleu vif et phosphorescent. Si l'action de la lumière dure quelque temps, et surtout si l'on fait intervenir en outre quelques mouvements de clignotement des paupières, on réussira dans cette analyse des couleurs, à la pousser jusqu'au violet (3).

(1) L'adaptation de l'œil soumis à l'éclairage ne s'étend pas à l'œil recouvert. Cette circonstance rend fort problématique le rôle que pourrait jouer ici l'épithélium pigmenté de la rétine, ainsi que la contraction des bâtonnets. Car ces deux phénomènes se produisent comme on sait également dans l'œil recouvert.

E. PERGENS : *Action de la lumière sur la rétine*, in : Annales publiées par la Société Royale de Sciences méd. et nat. de Bruxelles. VI, 1897, Ref. : Centralbl. f. Physiol. 1897, p. 316.

(2) Par le terme *décomposition*, je n'entends pas l'aberration chromatique, mais l'*analyse*, indépendante de processus purement physiques, et qui est l'analogue de l'analyse des sons dans le fonctionnement de l'organe auditif.

(3) Comme argument à l'appui de l'idée que l'œil décompose réellement la lumière solaire en ses éléments, on peut citer les changements de couleur des images accidentelles. La sensation rouge ne manque même pas ici. Si l'on observe le filament d'une lampe à incandescence, et si l'on meut l'œil horizontalement sur l'étendue d'un très petit angle du champ visuel, on peut arriver à étaler les couleurs spectrales les unes à côté des autres dans le champ visuel subjectif, si la rétine est suffisamment sensible. On obtient ainsi l'image spectrale sans employer aucun appareil de physique. Il est seulement nécessaire que l'analyse de la lumière se produise à l'endroit excité en dernier lieu, à un moment où l'endroit excité précédemment offre encore l'image accidentelle colorée.

Le résultat de la décomposition colorée est particulièrement frappant, si l'on couvre l'un des yeux pendant l'expérience, et si, lorsque l'œil éclairé perçoit déjà la lumière bleue, on éclaire également l'œil qui avait été couvert jusqu'alors. Dans ce cas, l'œil masqué auparavant voit la source lumineuse colorée d'un jaune bien plus intense que si nous n'avons pas l'occasion de faire la comparaison avec l'impression émanant de l'autre œil.

Dans ces expériences, différentes circonstances peuvent influer sur les dimensions de la pupille. L'adaptation n'est pas seule à jouer un rôle ici; le sentiment du retour au repos de l'œil et la sensation de lumière bleue peuvent également exercer leur influence. On sait parfaitement que l'état psychique agit d'une façon déterminée sur l'état de la pupille. L'excitant qui agit encore d'une façon désagréable au début de l'expérience, se modifie peu à peu au point de vue de sa qualité et de son activité, en suite de l'adaptation de l'organe visuel. Ce phénomène exerce une certaine action sur le degré d'attention et amène le repos psychique. Il faut donc tenir compte de cette influence psychique sur la pupille.

Pour un œil adapté à la lumière, l'influence la plus marquée sur le jeu de la pupille est d'après ABELSDORFF (1) produite par les rayons jaunes. D'après lui, une adaptation plus complète pour une vive lumière semble avoir pour effet de déplacer ce maximum plutôt vers l'extrémité chaude du spectre, donc suivant un ordre diamétralement opposé à celui qui a été indiqué plus haut pour la décomposition de la lumière colorée (2).

L'action de la sensation subjective de lumière bleue résultant de cette décomposition de la lumière, doit être identifiée à celle d'une lumière bleue objective se trouvant réellement dans notre champ visuel; elle agit comme un voile qui s'étend devant la source lumineuse, et diminue son éclat lumineux, qui au point de vue objectif, est cependant resté invariable.

Son action sur la pupille ne peut donc être équivalente à celle qu'exerce la lumière non décomposée (3). Mais cette action, de même que les influences

(1) *Die Aenderungen der Pupillenweite durch verschiedenfarbige Belichtung.* Zeitschrift f. Psychol. und Physiolog. d. Sinnesorgane, 1899, XXII, 81.

(2) Entre ces deux processus existe un rapport intime, dont l'étude dépasse les limites de ce travail.

(3) D'après S. GARTEN, (Arch. f. d. ges. Physiol. 1897, LXVIII, 68) les images accidentelles, considérées comme correspondant à des oscillations de la lumière propre de l'œil, n'ont pas d'action sur le diamètre de la pupille. Donc, si la sensation bleue dont il a été question, devait être considérée comme une image accidentelle colorée, persistant encore pendant la durée de l'excitation objective, son action sur le diamètre de la pupille serait douteuse.



psychiques dont il a été question, jouent un rôle moins important que l'adaptation elle-même.

A cet égard, il suffira de s'en référer aux recherches de SCHADOW (1), de SCHIRMER (2), ainsi qu'aux faits généralement connus. Rappelons seulement ce fait, établi par les recherches de SCHADOW, que la dimension moyenne de la pupille augmente peu à peu, si l'œil est pendant longtemps soumis à un éclairage continu d'intensité invariable.

J'ai observé moi-même, et fait également constater sur mes propres yeux, cette dilatation de la pupille, au moyen du microscope cornéen binoculaire de CZAPSKI-ZEISS, en employant une lampe à incandescence comme source d'éclairage. On constate dans ces expériences que la dilatation pupillaire se produit avec un léger retard par rapport au moment ou apparaît la sensation de lumière bleue phosphorescente (3). Le phénomène d'adaptation lui-même ne présente pas de progrès ultérieur, au moins pour ce qui concerne son influence sur l'acuité de la vision, qui ne change pas, pendant le développement de la sensation violette dépendant de la décomposition des couleurs.

Si la cause de l'irradiation devait être cherchée dans l'orifice qui laisse entrer la lumière dans l'œil, l'élargissement de cet orifice pupillaire devrait constituer une circonstance favorable à l'irradiation. Quelques auteurs comprennent dans la notion de l'irradiation les variations de la grandeur de la source lumineuse dues aux cercles de diffusion. L'élargissement de la pupille, quelque minime qu'elle soit, permet à ce facteur physique d'exercer son action. Et cependant, nous constatons qu'à la dilatation de la pupille correspond un affaiblissement de l'irradiation; et de plus, que l'on a une vision plus nette avec un œil adapté, lorsque la pupille est dilatée que lorsqu'elle est rétrécie au maximum.

CHARPENTIER (4) insiste sur le fait que lorsque l'éclairage est de très courte

(1) *Beiträge zur Physiol. d. Irisbewegung.* Archiv f. Ophthalm. 1882, XXVIII (3), 183.

(2) *Untersuch. zur Physiol. d. Pupillenweite.* Archiv f. Ophthalm. 1894, XL (5), 8.

(3) Pour éliminer, autant que possible, l'influence de l'accommodation, on choisit pour tous ces essais, le fil lumineux de la lampe à incandescence comme objet à regarder. On tient compte, dans l'évaluation du diamètre moyen de la pupille, des oscillations dues aux pulsations cardiaques et aux mouvements respiratoires.

(4) *Lumières brèves et irradiation.* D'ARSONVAL—GARIEL—CHAUVEAU—MAREY. Traité de Physique biologique, 1903, II, 852.

durée, l'irradiation paraît moins intense, s'étend sur une plus petite surface, que si la lumière agit plus longtemps.

L'irradiation demande donc un certain temps pour son développement, ce qui n'est guère compatible avec l'idée d'un processus purement physique, dépendant de la propagation de la lumière. Les expériences se rapportant à l'induction due à des actions lumineuses successives, ont conduit CHARPENTIER à la même conclusion, c'est-à-dire que l'irradiation doit être considérée comme un phénomène fonctionnel de la sensibilité.

G. WOLFF (1) adopte la même opinion, et tire argument du fait que l'irradiation fait défaut dans l'image accidentelle : le dessin des filaments de la lampe à incandescence y est très net.

L'irradiation est donc un défaut de l'appareil récepteur et non des parties accessoires de l'œil, défaut compensé jusqu'à un certain point par le contraste simultané.

A l'appui de cette manière de voir, on peut encore citer l'expérience suivante :

On regarde des deux yeux, à travers un verre assez sombre d'un ton rouge saturé, à une distance de 30—50 cm. et cela pendant 50—60 secondes, un bec Auer, tout en remuant les yeux, de manière à faire agir le rouge sur une surface assez grande de la rétine. Il y a avantage à masquer une partie de la lumière par un abat-jour en verre opale, de manière à n'apercevoir qu'une portion très brillante de 2—3 cm. de diamètre. Dès le premier moment, on peut naturellement apercevoir très distinctement, à travers le verre rouge, la structure du réseau incandescent. Si après les 50 à 60 secondes, on enlève brusquement le verre rouge, le brûleur et toute la lampe, y compris l'abat-jour, apparaissent vivement colorés en bleu-verdâtre. Pendant la première et la deuxième seconde, la lumière objective qui apparaît à notre œil impressionne vivement et tranche sur l'image consécutive verte ; mais déjà après une ou deux secondes, on distingue nettement la structure du réseau incandescent, tandis qu'à l'aide de l'image consécutive, il peut s'écouler 30, 40, même 50 secondes, avant qu'un résultat semblable sur la vision distincte soit obtenu. La décomposition de la lumière se produit du bleu verdâtre au bleu pur, et au plus tard, dans l'intervalle d'une minute et demie, jusqu'au violet.

Si l'on répète un assez grand nombre de fois l'expérience, on apercevra

(1) L. c.

de plus en plus distinctement les détails de structure du brûleur. A la seconde ou à la troisième fois, il suffira déjà d'un éclairage rouge durant 5 à 10 secondes, pour que l'on reconnaisse la structure du brûleur, moins d'une demi seconde après l'éloignement du verre rouge. On réussit assez bien, grâce à l'image consécutive verte, à adapter l'œil pour la source lumineuse. L'éclairage rouge du début ne contribue lui-même que faiblement à produire l'adaptation qui intéresse le résultat final, ce que démontre d'ailleurs le rétrécissement intense de la pupille qui se montre après l'éloignement du verre rouge. Le bleu et le jaune diffèrent davantage l'un de l'autre, au point de vue de l'intensité lumineuse : aussi l'expérience réussit moins bien quand elle est basée sur l'image consécutive jaune.

Au moment où l'on éloigne le verre rouge, la pupille se rétrécit considérablement. avec un temps perdu à peine appréciable ; et cependant, le phénomène représente le stade de l'excitation rétinienne pour lequel l'irradiation s'établit avec la plus grande intensité, tandis que d'autre part la dilatation de la pupille qui est liée à l'adaptation, n'a pas d'influence sur la netteté de la vision. L'image colorée consécutive facilite donc singulièrement l'établissement du degré convenable d'adaptation.

Comme de plus, l'image consécutive montre nettement la forme et les détails de la source lumineuse, du bec Auer, par exemple, quelque court que soit le temps pendant lequel on l'a regardée, on pourrait supposer que pendant ce temps, les images consécutives correspondant aux excitations antérieures caractérisent toujours d'une façon marquée les processus qui se déroulent dans l'organe visuel et qu'ils jouent un rôle dans l'affaiblissement de l'irradiation.

[612 11] [Q 5060]

ACTION CATALYTIQUE DE L'ARGENT COLLOÏDAL DANS LE SANG (Communication préliminaire),

PAR H. J. HAMBURGER.

(*Expériences faites en commun avec* M. J. HEKMAN, *cand. méd. Laboratoire de Physiologie. Groningue.*)

L'EXPÉRIENCE clinique a montré que l'*argent colloïdal* exerce une action favorable dans les différentes formes de *bactérihémie.* Ce fait a été le point de départ du présent travail.

En effet, l'injection intra-veineuse d'argent colloïdal en dilution aqueuse, faite chez des malades atteints d'affection de ce genre, a pour effet d'abaisser subitement la température à sa valeur normale, et même d'amener une amélioration marquée de l'état général. On a naturellement cherché à expliquer cet effet remarquable par une action antiseptique du *collargol.* Certains auteurs ont cru effectivement lui reconnaître une influence antiseptique. D'autres, au nombre desquels je me trouve, ne réussirent pas à la constater. C'est pourquoi je me suis demandé s'il ne s'agirait pas d'une *action catalytique.*

La notion de l'*action catalytique* est ancienne. Déjà BERZELIUS avait signalé le fait que certaines substances provoquent des réactions chimiques par leur seule présence. Après lui, on doit surtout citer SCHÖNBEIN comme s'étant occupé de la *catalyse.* Ce dernier expérimentateur étudia principalement la dissociation de l'eau oxygénée (H^2O^2) dont d'énormes quantités peuvent être décomposées sous l'influence d'une minime fraction de mousse de platine. La mousse de platine agit donc ici comme *catalyseur.* A côté de la mousse de platine, on peut citer plusieurs substances organiques qui sont également capables de catalyser H^2O^2.

La *Catalyse* joue incontestablement un rôle très important dans l'organisme vivant. Un grand nombre de réactions ne peuvent se produire dans le laboratoire du chimiste, que grâce à une température très élevée ou à la présence d'acides concentrés ou d'alcalis, par conséquent dans des conditions incompatibles avec la vie : ces mêmes réactions sont réalisées dans l'organisme vivant à une température relativement basse et dans un milieu à peu près neutre. Il s'agit sans aucun doute ici d'actions catalytiques. Le célèbre physiologiste CARL LUDWIG était si bien persuadé de cette vérité, qu'il disait

dans son traité de Physiologie que la *chimie physiologique* était destinée à devenir un chapitre de la *catalyse*.

Il peut sembler étrange que pendant plus de trente ans après cette déclaration émanant d'un homme aussi autorisé, le problème de la catalyse ait fait si peu de progrès. En réalité, il faut en attribuer la cause à la définition que l'on donnait de la catalyse. D'après la conception de BERZELIUS, la catalyse était un processus que le catalyseur provoquait, mais qui ne pouvait se produire sans l'intervention du catalyseur. D'après OSTWALD, la catalyse peut s'exercer même sans catalyseur : ce dernier agit seulement en accélérant (parfois aussi en ralentissant) la réaction. Ce n'est que grâce à cette définition, que la catalyse peut être étudiée avec fruit. Car maintenant on put se demander dans quelle mesure la catalyse se trouve accélérée, quels sont les agents qui l'influencent, etc. Bientôt ces études furent entreprises dans le laboratoire même d'OSTWALD, notamment par BREDIG et par MÜLLER VON BERNECK. Ils expérimentèrent principalement avec l'eau oxygénée et le platine, mélange qui avait déjà été le sujet des expériences de SCHÖNBEIN et qu'il avait nommé le *prototype de toute fermentation* (" *das Urbild aller Gährungen* „). Mais au lieu de mousse de platine, ils employèrent le *platine colloïdal*, bien plus facile à doser. Ils le préparaient en plongeant deux pointes de platine dans l'eau distillée, à une petite distance l'une de l'autre et en les faisant traverser par un courant électrique. Il se détache alors du pôle négatif une infinité de particules de platine extraordinairement ténues, ce qui donne bientôt à l'eau une apparence d'encre. Cette suspension se maintient pendant des mois. Des traces de cette suspension sont capables de catalyser des quantités considérables d'eau oxygénée (¹).

Or, on sait que nombre de substances toxiques subissent une oxydation dans notre corps et qu'elles sont, de cette façon, rendues inoffensives. Il me parut intéressant de *rechercher si l'argent colloïdal ne serait pas capable d'accélérer l'oxydation des substances toxiques dans les cas de Bactérihémie.* Ce problème me parut aussi surtout intéressant au point de vue physiologique, car au cas où le collargol posséderait, en effet, la propriété de favoriser l'oxydation des toxines, c'est-à-dire de combinaisons organiques compliquées et peu stables, il constituerait un objet favorable pour l'étude du mécanisme intime des *oxydations physiologiques*.

(¹) C'est-à-dire d'activer la décomposition de H^2O^2. Cette décomposition se produit aussi en dehors de l'intervention du catalyseur, mais en proportion à peine appréciable.



Comme toxine, on choisit la *Staphylotoxine*, l'un des produits du *Staphylococcus pyogenes*, d'autant plus que c'est surtout l'infection par ce microbe que l'on traite avec succès par l'argent colloïdal.

Selon Neisser et Wechsberg, lorsqu'on laisse se développer pendant quelques jours, dans le bouillon, les cultures de *Staphylococcus pyogenes aureus* ou *albus*, il se produit deux toxines, la *Staphylolysine* et la *Staphylotoxine*, dont la dernière possède une action hémolytique. Je constatai que la production de ces toxines a lieu également dans le sérum, tant du sang de bœuf que du sang de lapin. Le sérum du sang de bœuf fut seul employé, à cause des facilités que l'on a de l'obtenir en grande quantité.

Voici comment on peut instituer l'expérience d'une façon très simple. On divise en deux portions égales, *a* et *b*, une certaine quantité de sérum, dans lequel les bactéries se sont développées, et que l'on a ensuite privé de ces bactéries par filtration à travers une bougie Chamberland. A la portion *a*, on ajoute un volume déterminé d'une suspension de *collargol* dans l'eau ; à *b*, un égal volume d'eau. On fait passer une égale quantité d'oxygène à travers les deux mélanges. Si réellement l'oxydation des toxines est favorisée par la présence du collargol, le mélange *a* doit être devenu moins toxique que *b*.

Or, cette toxicité pourrait être déterminée par l'expérience sur l'animal vivant, mais ceci présente des difficultés à différents points de vue. Il est bien plus facile et aussi plus précis d'étudier l'action *in vitro*. Comme je viens de le dire, la *Staphylotoxine* possède en effet la propriété de provoquer l'*hémolyse* des globules rouges du sang. Si l'on opère avec une quantité connue de globules rouges, la quantité d'hémoglobine passée en solution fournira la mesure de l'action hémolytique, et par conséquent, de la quantité de Staphylotoxine qui existait dans *a* et dans *b*. Au lieu de déterminer la quantité de matière colorante mise en liberté, on peut mesurer le volume des globules rouges restés intacts. Ce procédé est plus précis que celui de la colorimétrie. C'est celui que nous avons appliqué.

I. — *L'argent colloïdal favorise-t-il l'oxydation de la Staphylotoxine ?*

On prépare les mélanges suivants dans de petits tubes calibrés, ayant la forme d'entonnoir (1) :

(1) Hamburger. *Osmotischer Druck und Jonenlehre.* I, 379.

(1) 2 c.c. sérum toxique (1) + $^1/_4$ c.c. collargol à 1 % (1 gr. collargol dans 100 c.c. eau distillée) + 0.04 c.c. sang de bœuf frais, défibriné avec les précautions aseptiques ;

(2) 2 c.c. sérum toxique + $^1/_4$ c.c. eau distillée + 0.04 c.c. sang ;

(3) et (4) mélanges de contrôle identiques au (1).

Toutes les trois heures, on fait passer pendant une demi-heure, à une température de 12° C. environ, un courant d'oxygène à travers les différents tubes. On répète cette opération quatre fois, puis on abandonne les liquides à eux-mêmes. Au bout de 24 heures (à partir du début), on peut admettre que l'action du collargol a pu se manifester d'une façon suffisante. Aussi l'on procède à la centrifugation, que l'on prolonge jusqu'à l'obtention du volume constant des globules.

Comme on le sait, la partie capillaire, calibrée, des tubes employés a une capacité de 0.04 c.c., et est divisée en 100 parties égales. Le tableau suivant donne le volume des globules, exprimé en divisions du capillaire.

No	Mélanges de 0.04 c.c. sang avec	Volume des globules rouges intacts
(1)	2 c.c. sérum toxique + $^1/_4$ c.c collargol.	33
(2)	2 c.c. » + $^1/_4$ c.c. eau	41
(3)	2 c.c. » + $^1/_4$ c.c. collargol	35
(4)	2 c.c. » + $^1/_4$ c.c. collargol	33

Il résulte de cette expérience. *que le Collargol, loin d'affaiblir l'action hémolytique, comme on aurait pu s'y attendre, l'a au contraire favorisée.*

Ce résultat, confirmé par d'autres expériences semblables, souleva la question de savoir si le collargol n'aurait pas une action hémolytique directe sur les globules rouges.

Dans le but de vérifier l'exactitude de cette hypothèse, on mélangea 2 c.c. de sérum normal avec $^1/_4$ c.c. de collargol et 0.04 c.c. de sang. On prépara un second échantillon pareil, sauf que le collargol fut remplacé par un égal volume d'eau. Après centrifugation, on constata que les sédiments de globules

(1) C'est ainsi que nous désignerons le sérum dans lequel s'est formée de la staphylotoxine.

rouges avaient exactement le même volume dans les deux tubes. On peut en conclure que le collargol n'a pas d'action hémolytique directe sur les globules rouges.

2. — *Influence du degré de concentration du Collargol.*

Il était indiqué de répéter l'expérience nº 1 en *variant les quantités* de collargol employées.

Le tableau suivant indique les quantités de collargol employées ainsi que les résultats de l'hémolyse.

Nºs	Mélanges de	Volume du sédiment de globules
(1)	1 c.c. sérum toxique + $^1/_4$ c.c. collargol ($^1/_{100}$) + 0.04 c.c. sang dét. bœuf	47
(2)	» » + » » ($^1/_{500}$) + » »	33
(3)	» » + » » ($^1/_{1000}$) + » »	30
(4)	» » + $^1/_4$ c.c. eau distillée + » »	42
(5)	» sérum normal + » » + » »	51
(6)	» » + » » + » »	50

Cette expérience fournit des résultats remarquables.

Si l'on compare (1) et (4), on constate que $^1/_4$ c. c. de collargol à 1 °/o a contrarié l'action hémolytique de la staphylotoxine : en effet, le volume du sédiment de globules restants est plus fort dans (1) que dans (4) où il n'y avait pas de collargol. Par contre, $^1/_4$ c.c. de collargol à $^1/_{500}$ a renforcé l'action hémolytique (2). Ce renforcement est encore plus marqué lorsqu'on ajoute $^1/_4$ c. c. de collargol à $^1/_{1000}$ (3).

La comparaison de (5) et (6) avec (4) montre que le sérum toxique avait par lui-même une action hémolytique manifeste.

On répéta l'expérience avec le même sérum, mais en doublant les doses de sérum. En voici les résultats.

N°	Mélanges de							Volume du sédiment de globules
(1)	2 c. c. sérum toxique	+	1/4 c. c. collargol	(1/100)	+	0.04 c. c. sang déf. bœuf		36
(2)	» »	+	» »	(1/500)	+	»	»	31
(3)	» »	+	» »	(1/1000)	+	»	»	29
(4)	» »	+	1/4 c. c. eau distillée		+	»	»	39
(5)	» sérum normal	+	» »		+	»	»	52
(6)	» »	+	» »		+	»	»	52

Les résultats sont les mêmes que pour l'expérience précédente, sauf que la solution de collargol à $^1/_{100}$ a favorisé l'hémolyse (moins, il est vrai, que les solutions plus diluées) au lieu de l'entraver. Cela n'a rien d'étonnant; puisqu'ici nous avions doublé la proportion de sérum, ce qui équivaut à une dilution correspondante du collargol, dilution qui favorise l'hémolyse.

Il est clair que la dilution du collargol ne peut favoriser l'hémolyse que jusqu'à une certaine limite, et qu'en poussant la dilution suffisamment loin, on atteindra bien vite le point où l'action devient imperceptible. C'est ce que montre le tableau suivant.

N°	Mélanges de							Volume des globules
(1)	2 c. c. sérum toxique	+	1/4 c. c. collargol	(1/2000)	+	0.04 c. c. sang bœuf dét.		37
(2)	» »	+	» »	(1/3000)	+	»	»	39
(3)	» »	+	» »	(1/4000)	+	»	»	40
(4)	» »	+	1/4 c. c. eau distillée		+	»	»	39
(5)	» sérum normal	+	» »		+	»	»	48
(6)	» »	+	» »		+	»	»	47

On voit que $^1/_4$ c. c. collargol à $^1/_{2000}$ exerce encore une influence appréciable sur l'hémolyse, tandis que l'action de $^1/_4$ c. c. collargol $^1/_{8000}$ se trouve à la limite des erreurs d'observation.

Il n'est pas possible pour le moment d'expliquer pourquoi une petite quantité de collargol favorise l'action hémolytique de la Staphylotoxine, tandis qu'une quantité plus grande de collargol l'entrave. Nous avons bien à cet égard une opinion, mais nous devons la soumettre au contrôle d'expériences qui pour le moment ne sont pas terminées. Ces expériences concernent aussi la marche de la réaction en fonction du temps ainsi que diverses influences qui peuvent la modifier.

Un point acquis définitivement c'est que le Collargol influence la Staphylotoxine et que l'influence est encore manifeste, pour un mélange contenant $^1/_4$ c.c. de collargol à $^1/_{2000}$, c'est à dire 0,00000116 gramme-molécule d'argent pour 2.5 c. c. de liquide.

Résumé.

Les résultats cliniques favorables obtenus par l'injection intra-veineuse de *collargol* dans les cas de *bactérihémie,* ont conduit l'auteur à étudier l'action catalytique que le collargol pourrait exercer sur le pouvoir *hémolytique* (*hémolyse* mesurée par le *volume* des globules rouges dissous) de la *staphylotoxine.*

A la dose de $^1/_4$ c.c. collargol, à $^1/_{100}$ pour 1 c. c. sérum à staphylotoxine, le collargol entrave l'hémolyse ; à des doses inférieures ($^1/_4$ c.c. collargol à $^1/_{100}$, $^1/_{500}$, $^1/_{1000}$, etc. pour 2 c.c. sérum) il active l'hémolyse due à la staphylotoxine. L'action est encore perceptible pour un mélange ne contenant que 0.00000116 gramme-molécule d'argent pour 2.5 c. c. de liquide.

[612.1151] [Q 5425]

INTERVENTION DES LEUCOCYTES DANS L'AUTOLYSE DE LA FIBRINE (Fibrinolyse de Dastre),

PAR H. RULOT.

(Institut de Physiologie. Université de Liège.)

I.

On sait depuis longtemps (De Haen, Scheidemantel, Denis de Commercy [1838-1859], Scherer [1841], G. Zimmermann [1846-47], Robin et Verdeil, etc.) que la *Fibrine*, obtenue par le battage du sang, se dissout à la longue dans les solutions diluées de différents sels : Salpêtre (KNO^3), Sulfate d'ammonium ($[NH^4]^2 SO^4$). Sulfate de sodium ($Na^2 SO^4$), Chlorure de sodium (NaCl) etc. Dans ces dernières années, le phénomène a été étudié par un assez grand nombre d'expérimentateurs : Plósz (1873-74). A. Gautier (1874), Deutschmann (1875). Olof. Hammarsten (1875-1883), Hoppe-Seyler, Hermann (1887), Halliburton (1887-1891), Green (1887), Salkowski (1889), Limbourg (1889), Denys (1889), Cl. Ferni (1891), Arthus (1893), Dastre 1894-1895), etc. Nous renvoyons pour l'analyse détaillée de ces travaux à l'article *Fibrine* du *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. Richet *(Solubilité de la fibrine dans les solutions salines*, 1900, vol. VI, p. 412-415), et au travail détaillé sur la *Fibrinolyse* que nous avons publié dans les *Mémoires couronnés et autres Mém.* de l'Ac. roy. de Belg. 1903, LXIII. Nous nous bornons ici à quelques indications sommaires.

Et d'abord la théorie qui attribue la solubilité de la fibrine à l'action de la *putréfaction* (Robin et Verdeil, 1853, Wurtz, Hoppe-Seyler, Hermann, 1887, Salkowski, 1889) n'est plus soutenable, en présence des expériences si précises de Green et surtout de Dastre et d'Arthus. Dastre opéra en prenant les précautions les plus minutieuses pour exclure les germes de putréfaction. Arthus employa la solution de fluorure de sodium 1 %, qui présente des propriétés antiseptiques énergiques. Green expérimentait à une basse température, peu favorable à la putréfaction.

La théorie de la *Putréfaction* écartée, restait celle de la *Dissolution simple*. La *Fibrine*, disent Denis, Zimmermann, Fermi, Hammarsten, etc., est

soluble dans les solutions salines : c'est une de ses propriétés. GREEN avait, il est vrai, découvert que la solution saline de *Fibrine* donne par la chaleur deux coagulations successives, l'une à + 56°, l'autre à une température plus élevée; la *Fibrine* dissoute se comporte donc comme si elle était un mélange de deux *Globulines*. Ce résultat fut confirmé par les recherches de LIMBOURG, d'ARTHUS et de DASTRE. Selon ARTHUS, le fait n'est nullement incompatible avec la notion de la *dissolution simple* de la *Fibrine*. Ne voyons nous pas, dit-il, le *Fibrinogène* se dédoubler également à + 56° en une substance albuminoïde coagulée et en une seconde *Globuline*, qui ne se coagulera qu'à une température plus élevée, vers + 70°. Il en est de même de la *Fibrine*. Qu'elle soit solide ou qu'elle ait passé en solution saline, elle se dédouble également à + 56°, en une première substance coagulée, et donne ensuite vers + 75°, une seconde coagulation.

A cette théorie de la *Dissolution simple*, DASTRE oppose la notion de la *Fibrinolyse*, par altération chimique, par *Digestion*. Il appela l'attention sur la présence de *Protéoses* et même de traces de *Peptones*, outre les deux *Globulines* (*α-fibroglobuline* coagulable à + 55°, *β-fibroglobuline*, coagulable à + 75°), dans le liquide salin résultant de la dissolution de la *Fibrine*. Les produits de la dissolution de la *Fibrine* sont donc identiques à ceux de la *Digestion* proprement dite de la *Fibrine*, dans laquelle on rencontre également les deux *Globulines* dont il vient d'être question. L'action des sels est pour lui comparable à celle des *Ferments digestifs* : on sait d'ailleurs, depuis longtemps, que d'autres agents que les ferments peuvent réaliser la *Peptonisation* des matières albuminoïdes. Il suffira de citer comme exemple l'action de l'eau surchauffée.

DENIS et DE MARBAIX arrivèrent à des conclusions analogues, dans leurs expériences de dissolution de *Fibrine* dans l'eau chloroformée, additionnée d'alcool ou de phénol. Ici aussi, les produits de la dissolution de la *Fibrine* présentent une grande analogie avec ceux qui naissent sous l'action des ferments digestifs.

Deux théories principales sont donc en présence, celle de la simple *Dissolution physique* de la Fibrine, et celle de l'*Autolyse* qui rapproche le phénomène de l'action des *Ferments digestifs*.

En présence de ces divergences de vue, il m'a paru intéressant de reprendre les expériences, en opérant non plus avec la *Fibrine* impure provenant du

battage du sang *in toto*, mais avec de la *Fibrine* plus pure, exempte notamment de *Leucocytes* et provenant du Plasma sanguin filtré ou de solutions de *Fibrinogène*.

Du sang de cheval est recueilli à l'abattoir dans une quantité de solution concentrée de Na Cl telle que le mélange contienne environ 4 °/₀ de sel. On laisse déposer ; le plasma surnageant est pipetté, filtré et dilué avec quatre volumes d'eau à + 50°. La *Fibrine* qui ne tarde pas à s'en séparer, est recueillie, exprimée dans un linge propre, puis placée à l'étuve (+ 38°), dans la solution à 10 °/₀ de Na Cl (additionnée de chloroforme) ou dans la solution à 2 °/₀ de Na Fl.

Comme témoins, on place dans les mêmes solutions, des échantillons de la même *Fibrine*, mais contenant des *Leucocytes*. On obtient cette dernière, en employant du plasma non filtré, auquel on a ajouté la couche superficielle du dépôt de globules, couche qui contient des globules blancs en assez grande quantité.

Les mêmes expériences ont été répétées avec de la *Fibrine* exempte de *Leucocytes*, soumise au préalable à un *lavage* prolongé à l'eau froide.

Enfin je me suis servi également de *Fibrine pure*, provenant du plasma du chien propeptoné. On injecte au chien, dans la veine jugulaire externe, une solution de propeptone Grübler à 10 °/₀, à raison de 0 gr. 25 par kil. d'animal. On saigne à la carotide ; on laisse déposer. Le plasma surnageant est centrifugé et filtré. On y provoque la formation de la *Fibrine* par un courant de CO^2. La *Fibrine* obtenue est pareillement exprimée et employée soit directement, soit après lavage.

Le résultat de toutes ces expériences a été des plus nets : la *Fibrine pure*, exempte de Leucocytes, est presque insoluble dans les solutions salines aseptiques. Au bout de plusieurs jours, on ne trouve dans la solution que de petites quantités d'albuminoïdes coagulables (*globulines*), et souvent pas de traces d'albuminoïdes incoagulables, c'est-à-dire *peptonisés*. Il semble donc qu'il y ait une légère *dissolution physique*, principalement dans la solution de Na Fl, mais pas de *digestion* de la *Fibrine pure*. Au contraire, la *Fibrine* contenant des Leucocytes se dissout progressivement et copieusement dans les solutions salines. La dissolution contient en abondance de l'*albumine coagulable* (*globulines* de Green ?) et de l'*albumine incoagulable* par la chaleur (*propeptones* et *peptones*). Pour déterminer la proportion relative de ces deux catégories de substances azotées, on fit des dosages comparatifs d'azote

(d'après Kjeldall) dans le liquide total et dans le liquide débarrassé par la chaleur (chauffage à + 110° à l'autoclave, du liquide à peine acidulé par l'acide acétique) des *albuminoïdes coagulables.* Le taux des albuminoïdes *incoagulables* c'est-à-dire *peptonisés,* se déduisait par différence. Les mêmes dosages furent exécutés avec les solutions dans lesquelles avaient séjourné les échantillons de *Fibrine pure,* exempte de leucocytes.

Voici le détail des expériences :

De la *Fibrine* de cheval pure, sans leucocytes, non lavée, fut placée à l'étuve dans chacune des deux solutions dont il a été question.

Au bout de 4 jours de séjour, on trouva dans :

Na Fl, 97.8 % d'azote non dissous ; 2.2 % d'azote dissous entièr. coagul.
Na Cl, 98.17 % „ ; 1.83 % „

Au bout de 15 jours, on trouva dans :

Na Fl, 75.70 % a. non dissous ; 24 % a. dissous, dont 3.64 incoag. (peptonisé)
Na Cl, 99.17 % a. non dissous ; 0.83 % (traces) a. dissous, coag. entièrement.

La même *Fibrine,* mais avec leucocytes, donna au bout de 15 jours, dans :
Na Fl, 9.49 % a. non dissous ; 90.51 a. dissous, dont 36.28 coagulable et 54.23 peptonisé.

Les mêmes expériences répétées avec de la *Fibrine* de chien, donnèrent des résultats analogues (tous les chiffres correspondent à des centièmes de l'azote total) :

Fibrine pure.	Na Cl, 8 j. :	82.22 a. insol. ;	17.78 a. sol.,	dont 14.03 coag.	et 3.75 peptonisé
„	Na Cl, 11 j. :	45.87 „	54.13 „	47.35 „	6.78 „
„	Na Fl, 8 j. :	82.47 „	17.53 „	17.53 „	0. „
Fibrine avec	Na Cl, 11 j. :	31.97 „	68.03 „	2.17 „	65.86 „
leucocytes,	Na Fl, 23 j. :	31.38 „	68.62 „	0.18 „	68.44 „

Voici quelques chiffres obtenus avec de la fibrine de chien pure lavée et avec de la fibrine à leucocytes :

Fibrine pure,	Na Fl, 4 j. :	94.83 a. insol. ;	5.17 a. sol,	dont 5.17 coag.	et 0. peptonisé
Fibrine leuco.	Na Fl, 4 j. :	66.41 „	33.59 „	11.46 „	22.13 „
Fibrine pure,	Na Cl, 4 j. :	93.89 „	6.11 „	6.11 „	0. „
Fibrine leuco.	Na Cl, 4 j. :	80.0 „	20.0 „	1.74 „	18.26 „

Toutes ces expériences prouvent que les matières azotées incoagulables (albumoses et peptones) que l'on trouve dans les produits de la dissolution de la *Fibrine*, ne se forment en quantité notable, que grâce à l'intervention des leucocytes. Evidemment ceux-ci ne fournissent pas directement par leur désintégration les matières en question. En effet, ces matières n'ont pas les propriétés des ***histones***, produits normaux de la dissociation des nucléohistones des leucocytes. Ce sont surtout des protéoses (propeptones). L'énorme proportion de ces substances albuminoïdes peptonisées et leur augmentation progressive dans les digestions prolongées de *Fibrine* excluent toute idée d'une filiation leucocytaire directe.

Ainsi 50 gr. de *Fibrine* de porc ordinaire, placée dans 250 c. c. de Na Cl (10 °/o), additionnée de chloroforme donna :

après	1 jour	22.35	d'azote peptonisé ;	5.15	d'azote coagulable
„	7 jours	68.58	„	20.0	„
„	34 jours	70.77	„	11.30	„
„	124 jours	78.39	„	2.55	„
„	128 jours	79.97	„	0.22	„
„	138 jours	95.33	„	3.61	„
Dans Na Fl 2 °/o					
après	2 jours	35.58	„	44.79	„
„	28 jours	76.94	„	20.93	„

Les Leucocytes n'interviennent donc pas ici en fournissant directement les matières albuminoïdes incoagulables. Ils agissent par leur seule présence, à la façon des *Enzymes protéolytiques*, pour provoquer la peptonisation de la *Fibrine*. C'est un phénomène d'*Autolyse*.

L'*Autolyse* de la *Fibrine leucocytaire* se fait plus rapidement dans les solutions salines concentrées que dans les solutions diluées. Les solutions concentrées attaquent et désagrègent sans doute plus facilement les Leucocytes, d'où la mise en liberté d'une plus grande quantité de ferment.

La *Fibrine leucocytaire* qu'on laisse macérer dans des solutions salines diluées, analogues comme concentration saline à celle du sérum, y subit manifestement le phénomène de l'*Autolyse*. Le phénomène rappelle alors celui de la redissolution de la *Fibrine* (*Fibrinolyse* de Dastre) dans le sang lui-même au sein duquel elle a pris naissance.

La digestion de la *Fibrine leucocytaire* dans l'eau chloroformée suit la

même marche que dans les solutions salines. Le chloroforme agit sans doute aussi en attaquant les Leucocytes.

J'ai fait également quelques expériences destinées à déterminer si le plasma et le sérum sont le siége de l'*Autolyse.*

Le *Plasma* (sang de porc avec 1 °/₀₀ d'oxalate de sodium) centrifugé et filtré, conservé à l'étuve au contact de solutions salines (Na Cl 10 °/₀, Na Fl 2 °/₀) n'est pas le siége de phénomènes d'*Autodigestion* notable. La proportion d'azote albuminoïde incoagulable, c'est-à-dire peptonisé (2.37 °/₀ dans le plasma frais) augmente fort lentement. Ainsi dans Na Cl : après 32 jours, 7.68 °/₀ d'azote peptonisé ; après 48 j., 7.77 °/₀ ; après 57 j., 5.64 °/₀ ; dans Na Fl, après 29 j., 3.46 °/₀ ; après 32 j., 4.26 °/₀ ; après 57 j., 2.37 °/₀. Le plasma chloruré se trouble assez rapidement ; le plasma fluoruré présente au bout de deux ou trois jours, un coagulum.

L'*Autodigestion* du *Sérum* conservé à l'étuve au contact de Na Fl ou de Na Cl, est également insignifiante. Le sérum employé contenait 1.37 °/₀ d'azote non albuminoïde (contenu dans l'extrait alcoolique), 97.65 °/₀ d'albuminoïdes coagulables, 0.98 °/₀ d'albuminoïdes peptonisés. La proportion d'azote peptonisé fut dans Na Fl, après 56 j., 1.15 °/₀ ; après 70 j., 4.81 °/₀ ; dans Na Cl, après 56 j., 1.32 °/₀ ; après 70 j., 4.64 °/₀.

Tandis que le sérum fluoruré reste limpide, le sérum chloruré présente rapidement un léger trouble qui va en s'accentuant, et après un séjour assez long, ce sérum chloruré ne forme plus qu'une bouillie blanc jaunâtre.

Un autre sérum contenait frais : 1.05 °/₀ azote non albuminoïde, 98.95 azote albuminoïde dont 3.22 °/₀ azote peptonisé. Dans Na Fl après 23 j., 3.70 °/₀ azote peptonisé ; après 61 j., 9.08 °/₀. Même sérum dans Na Cl, après 23 j., 4.01 °/₀ azote peptonisé ; après 61 j., 4.19 °/₀ azote peptonisé.

J'ai donc constaté que les *Enzymes leucocytaires* qui attaquent et peptonisent la *Fibrine*, sont sans action sur les substances albuminoïdes dissoutes du sérum. Mais ils dissolvent parfaitement la *Fibrine* qu'on laisse dans le sang même où elle s'est formée. C'est la *Fibrinolyse* de Dastre. Il y a également *Autolyse* dans le sang de chien *in toto* dont on a suspendu la coagulation par injection de propeptone *in vivo.*

Résumé

La *Fibrine* pure, exempte de Leucocytes est très peu soluble dans les solutions salines : la solution contient un peu d'albuminoïdes coagulables dissous, mais pas d'albuminoïde peptonisé.

La *Fibrine* ordinaire se dissout dans les solutions salines grâce à la présence des Leucocytes qui agissent à la façon d'un ferment protéolytique, donnant naissance à une grande quantité d'albumine soluble et d'albumine peptonisée. Le ferment naît probablement par désagrégation des Leucocytes sous l'action des sels. Il s'agit d'un phénomène identique à la peptonisation chloroformique.

Le plasma et le sérum conservés en milieu antiseptique ne sont pas le siége d'une autolyse bien active.

Index Bibliographique.

MAURICE ARTHUS. *Sur la fibrine.* Archives de Physiologie, 1893, (5) V. 392-400.

A. DASTRE. *Digestion sans ferments digestifs.* Archives de Physiologie, 1894, (5) VI, 461-471. *La digestion saline de la fibrine*, Ibid , 1894, (5) VI, 919-929. *Fibrinolyse. Digestion de la fibrine fraîche par les solutions salines faibles*, Ibid., 1895, (5) VII, 408-414.

P. S. DENIS (de Commercy). *Essai sur le sang humain.* Paris, 1838. *Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule et lorsqu'il est coagulé.* Paris, 1859, 1-206.

J. DENYS ET DE MARBAIX *Sur les peptonisations provoquées par le chloroforme et quelques autres substances.* La Cellule V. 1889, 197-251.

CLAUDIO FERMI. *Die Auflösung des Fibrins durch Salze und verdünnte Säuren.* Zeits. f. Biol. 1891, XXVIII, 229-226.

A. GAUTHIER. C. R. Acad. Sc. 1874, II. 227.

J. R GREEN *Note on the action of sodium chloride in dissolving fibrin.* J. of Physiol. 1887, VIII, 372-377.

O. HAMMARSTEN. *Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1883, XXX, 437-483 ; et Jahresb. d. Thierchemie de MALY. 1875. V, 19.

A. HERRMANN. *Ueber die Verdauung des Fibrins durch Trypsin.* Zeits. f. physiol. Chem. 1887. XI, 508-524.

BASIL KISTIAKOWSKY. *Beitrag zur Charakteristik der Pankreaspeptone.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1874, IX, 438-459.

PH. LIMBOURG. *Ueber Lösung und Fällung von Eiweisskörpern durch Salze.* Zeits. f. physiol. Chem. 1889, XIII, 450-463.

P. PLOSZ. *Ueber die eiweissartigen Substanzen der Leberzelle.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1873, VII, 371-390, voir p. 383.

A. RULOT. *De la fibrinolyse dans les solutions salines.* Mém. Acad. Belg. 1903, LXIII.

E. SALKOWSKI. *Ueber das eiweisslösende Ferment der Fäulnissbakterien und seine Einwirkung auf Fibrin.* Zeits. f. Biol. 1889, XXV, 92-101.

SCHERER. Liebig's Annalen.

ZIMMERMANN. Arch f. physiol. Heilkunde. 1846-46, V, 349, VI, 53.

[612.744] [Q 4025.1].

L'AUTOLYSE DU TISSU MUSCULAIRE ÉTUDIÉE PAR LA MÉTHODE CRYOSCOPIQUE.

PAR L. DELREZ.

(*Institut de Physiologie. Université de Liège*).

Dès 1880, SALKOWSKI (¹) avait signalé le rôle important que jouent les ferments intracellulaires dans l'*Autodigestion post mortem* des tissus animaux. L'année suivante, SALOMON (²) montra que cette autodigestion donne naissance à des produits azotés cristalliniens, notamment à de l'hypoxanthine.

Dans ces dernières années, JACOBY, CONRADI, HEDIN, ROWLAND, MAGNUS-LEVY, SIEGERT, KUTSCHER, MÜLLER, LEVENE, CH. RICHET, REY, etc... ont montré la généralité de ce phénomène de liquéfaction par fermentation des tissus animaux. JACOBY lui donna le nom d'*Autolyse* et constata, ainsi que MAGNUS-LEVY (³) la transformation des albuminoïdes (autolyse du foie) en produits azotés, analogues à ceux de la digestion par la trypsine, et celle du glycogène en acides lactique, acétique, butyrique, succinique, etc.

R. VOGEL (⁴) étudia les phénomènes progressifs de l'autolyse du suc musculaire, tels qu'ils se développent après la mort. Il constata que la quantité d'albuminoïdes coagulables contenue dans le suc musculaire diminue notablement après la mort ; par contre, les substances azotées, non coagulables, précipitées par $ZnSO_4$ (propeptones et peptones) ainsi que les produits azotés non précipitables, augmentent notablement. Le total d'azote varie à peine, mais l'azote soluble augmente aux dépens de l'azote coagulé.

(1) SALKOWSKI. *Ueber Autodigestion der Organe:* Zeitsch. f. klin. Med. 1880, XVII, Suppl. 77.

(2) SALOMON, *Zur Physiologie der Xanthinkörper.* Arch. f. Physiolog., 1881, 361-362. (Verh d. Berliner physiol. Ges. 20 Mai 1881.) Voir aussi : KOSSEL, *Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im thierischen Organismus.* Zeits. f. physiol. Chem. II, 65.

MARTIN JACOBY, *Ueber die fermentative Eiweissspaltung und Ammoniakbildung in der Leber.* Zeits. f physiol Chemie. 1900, XXX, 149-173.

(3) ADOLF MAGNUS-LEVY. *Ueber die Säurebildung bei der Autolyse der Leber.* HOFMEISTER's Beiträge. 1902, II, 261-296.

(4) R. VOGEL, *Untersuchung über Muskelsaft.* Deuts. Arch. für klin. Med. 1902, LXXII.

SCHMIDT NIELSEN, *Zur Kenntniss der Autolyse des Fischfleisches.* HOFMEISTER's Beitr. 1902, III. *Wird der Muskelsaft durch Autolyse gebildet.* HOFMEISTER's Beitr. 1903, IV. 182.

Peu de temps auparavant, SABBATANI [1], LÉON FREDERICQ [2] constataient, par la méthode cryoscopique, l'augmentation de la concentration moléculaire des muscles après la mort. Comme le fit remarquer LÉON FREDERICQ [3], l'augmentation de la concentration moléculaire s'explique ici par l'autolyse qui a pour effet de dédoubler les grosses molécules d'albumine, d'hydrocarbonés, etc., et de les scinder en fragments plus simples et plus nombreux.

L'augmentation de la concentration moléculaire des muscles (détermination *cryoscopique* de l'abaissement du point de congélation : Δ) peut donc servir de mesure à l'autolyse. On peut suivre pas à pas les phases de l'autolyse, déterminer quantitativement les différentes influences qui activent ou retardent le phénomène, rien que par des séries de déterminations du point de congélation du tissu ou du suc qui s'en sépare par expression ou par coction en vase clos (procédé de LÉON FREDERICQ).

J'ai appliqué la méthode cryoscopique à l'étude de l'autolyse des muscles de chien.

Les muscles que j'ai employés provenaient en général de chiens ayant servi à des expériences de vivisection de longue durée. Des déterminations comparatives de la concentration moléculaire dans le tissu musculaire, dans le suc obtenu par expression (presse HÜMMEL recommandée par CH. RICHET), et dans le suc obtenu par coction en vase clos, ont fourni des valeurs de Δ sensiblement identiques. Les muscles sont hachés et réduits en une pâte homogène : une première portion introduite dans l'éprouvette de l'appareil de BECKMAN sert à la détermination directe de Δ dans le muscle ; une deuxième fournit le suc par expression et la troisième par coction en vase clos :

Valeurs de Δ :

	Dans le muscle	Dans le suc exprimé par la presse	Dans le suc exprimé par coction
1	– 0°83	– –	– 0°81
2		–0°84	–0°86
3	– –0°92	–0°95	– 0°92
4	–0°96	– 0°98	–0°96
5 }	–0°92	—	–0°92
	–0°96	—	–0°96

(1) L. SABBATANI, *Sur la pression osmotique des organes*. Arch. ital. Biol. 1901, XXXVI, 440-447. (publié également en italien) *Détermination du point de congélation des organes animaux*. J. de Physiol. et de Pathol. gén. 1901, III, 939-950.

(2) LÉON FREDERICQ, *Cryoscopie des solides de l'organisme. Procédés et résultats*. Bulletin Acad. Méd. Belg. Séance du 29 Nov. 1902.

(3) LÉON FREDERICQ, *Revue annuelle de Physiologie*. Revue des sciences pures et appliquées, 1903, 1274.

La troisième méthode (coction en vase clos pendant 10 minutes) étant de loin la plus pratique, c'est elle qui m'a servi dans la plupart des déterminations.

Voici les résultats obtenus :

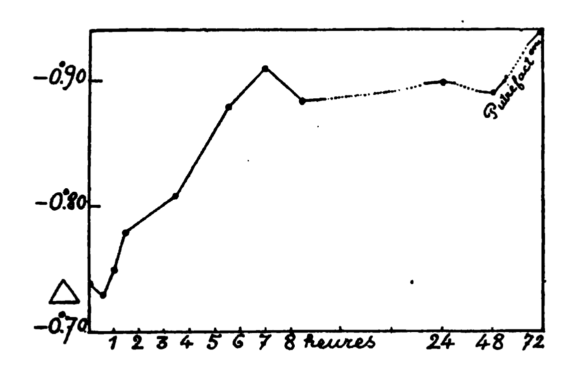
		Nombre d'heures après la mort	Δ	
1	Muscles de la cuisse.	Immédiatement	–0°73	
		17 heures	–0°86	
		4 jours	0°88	
2	» dorsaux.	Immédiatement	–0°73	
	» adducteurs de la cuisse.	»	–0°76	
3	» adducteurs.	Immédiatement	–0°81	
	» »	17 h.	–0°87	
4	» adducteurs.	Immédiatement	–0°84	
	» »	18 h.	–0°90	
	Myocarde.	Immédiatement	–0°83	
	»	18 h.	–0°93	
5	» de la cuisse.	1 h.	–0°75	
	» dorsaux	1 h.	–0°76	
6	» de la cuisse.	Immédiatement	–0°81	
	» »	17 h.	–0°87	
7	» de la cuisse.	1 h. 30	–0°84	
	» »	18 h.	–0°90	
	Myocarde.	1 h. 30	–0°81	
	»	18 h.	–0°93	
8	» adducteurs.	Immédiatement	–0°73	
	» »	17 h.	–0°86	
	» »	2 jours	–0°88	
9	» adducteurs.	1 h. 30	–0°74	
	» dorsaux.	1 h. 30	–0°76	
10	» adducteurs.	1 h. 30	–0°80	
11	» de la cuisse.	Immédiatement	–0°74	
	» »	17 h.	–0°86	
	» »	3 jours	–0°89	
12	» adducteurs.	3 h. 30	–0°90	Chien asphyxié au chloroforme.
	» »	5 h. 30	–0°90	
	Myocarde.	3 h. 30	–0°90	
	»	5 h. 30	–0°90	
	»	7 h.	–0°87	
13	» adducteurs.	Immédiatement	–0°765	Chien tué par saignée sans vivisection.
	» »	1 h.	–0°79	
	» »	2 h.	–0°795	
14	» adducteurs.	Immédiatement	–0°74	Chien tué par saignée sans vivisection.
	» »	0 h. 30	–0°76	
	» »	1 h. 30	–0°77	
15	» adducteurs.	Immédiatement	–0°795	
	» »	16 h.	–0°86	
	Myocarde.	Immédiatement	–0°81	
	»	16 h.	–0°82	

			Nombre d'heures après la mort	Δ	
16	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°78	
	»	»	16 h.	—0°92	
	»	»	40 h.	—0°95	
17	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°81	
	»	»	18 h.	—0°97	
	»	»	24 h.	—0°97	
	»	»	40 h.	—0°945	
	»	»	48 h.	—0°99	
	»	»	72 h.	—0°98	
	»	dorsaux.	Immédiatement	—0°81	
	»	»	18 h.	—0°945	
	»	»	24 h.	—0°93	
	»	»	40 h.	—0°95	
	»	»	48 h.	—0°945	
18	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°69	
19	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°73	
	»	»	14 h.	—0°81	
	»	»	18 h.	—0°845	
	»	»	23 h.	—0°86	
	»	»	48 h.	—0°85	
20	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°785	
	»	»	14 h.	—0°915	
	»	»	22 h.	—0°93	
21	»	adducteurs.	Immédiatement	—0°73	
	»	»	13 h.	—0°86	
	»	»	20 h.	—0°945	
	»	»	40 h.	—0°90	

Ces premiers résultats donnaient une idée de la marche générale du phénomène. J'ai pu suivre l'autolyse de beaucoup plus près, en rapprochant, pendant les premières heures après la mort, les prises de muscles sur un même chien.

		Nombre d'heures après la mort	Δ	
22	M. de la cuisse droite	Immédiatement	—0°74	Chien tué par saignée sans vivisection
	»	0 h. 30	0°73	
	»	1 h. 00	—0°75	
	»	1 h. 30	—0°78	
	»	3 h. 30	—0°81	
	M. de la cuisse gauche	5 h. 30	—0°88	
	»	7 h. 00	—0°91	
	»	8 h. 15	—0°885	
	»	24 h. 00	—0°90	
	»	48 h. 00	—0°89	
	»	72 h. 00	—0°95	Début de putréfaction

La courbe graphique des variations de concentration moléculaire est donc la suivante pour le chien 22.



23		Nombre d'heures après la mort	Δ
	M. de la cuisse	1 h. 30	—0°745
	»	3 h. 30	—0°79
	»	5 h. 30	—0°82
	»	7 h. 30	—0°93
	»	8 h. 30	—0°92
	»	21 h. 00	—0°90

24		Nombre d'heures après la mort	Δ	
	M. de la cuisse droite	1 h. 00	—0°79	Chien tué par saignée sans vivisection.
	»	2 h. 30	—0°82	
	»	4 h. 15	—0°83	
	»	6 h. 30	—0°89	
	»	8 h. 00	—0°93	
	M. de la cuisse gauche	9 h. 30	—0°89	
	»	25 h. 00	—0°93	

Dans les trois expériences qui suivent, j'ai observé l'autolyse dans des muscles conservés plusieurs jours à l'abri de la putréfaction. J'ai opéré suivant la méthode recommandée par Conradi (1) : les muscles prélevés aseptiquement sont plongés pendant une minute dans l'eau bouillante, puis

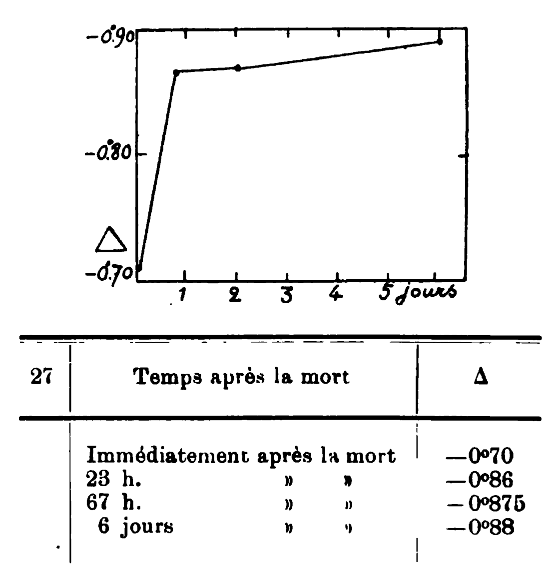
(1) H. Conradi, *Ueber die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinunng*. Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiolog. und Pathol. 1902, I, 145.

déposés dans des vases clos, stérilisés (*Doppelsçhalen* de CONRADI), chaque vase contenant une quantité de muscle suffisante pour une détermination cryoscopique.

25	Temps après la mort			Δ
	Immédiatement après la mort			—0°73
	17 h.	»	»	- 0°87
	42 h.	»	»	—0°88
	65 h.	»	»	—0°885

26	Temps après la mort			Δ
	Immédiatement après la mort			—0°71
	20 h.	»	»	—0°865
	48 h.	»	»	0°87
	6 jours	»	»	—0°89

Voici la courbe de l'expérience 26 :



27	Temps après la mort			Δ
	Immédiatement après la mort			—0°70
	23 h.	»	»	—0°86
	67 h.	»	»	—0°875
	6 jours	»	»	—0°88

De ces premiers résultats, nous pouvons conclure que la concentration moléculaire du tissu musculaire du chien, au moment de la mort, varie dans

des limites assez larges d'un individu à l'autre ; la moyenne, prise sur les chiffres fournis par les déterminations qui précèdent donne :

Δ immédiatement après la mort = 0°755.

Chez un même chien, les différents groupes musculaires ont sensiblement la même concentration moléculaire : il n'existe que de très légères différences entre les muscles adducteurs de la cuisse d'une part, par exemple, et les muscles extenseurs, les muscles dorso-lombaires, ou le myocarde même, d'autre part.

Le phénomène de l'autolyse paraît bien comprendre deux périodes : la première, pendant laquelle la concentration moléculaire augmente rapidement, la seconde, où l'autolyse est très fortement ralentie. La première comprend environ les 8 premières heures qui suivent la mort et se marque par un abaissement du point de congélation de 15 à 20 centièmes de degré.

Pendant la seconde période, au contraire, la concentration moléculaire varie à peine. Dans l'expérience 27, par exemple, Δ, dans les premières heures qui suivent la mort passe de —0°70 à —0°86, mais demande ensuite 5 jours pour passer de —0°86 à 0°88.

La valeur de Δ dans les muscles pris immédiatement après la mort, n'est pas la même pour tous les chiens ; ces variations tiennent aux conditions physiologiques dans lesquelles les animaux se trouvaient au moment de la mort. Expérimentalement, on peut augmenter la concentration moléculaire d'un groupe déterminé de muscles en les tétanisant ou en les anémiant. Sur un chien qui vient de mourir, on tétanise les muscles de l'une des cuisses pendant un certain temps, puis on en détermine la concentration moléculaire. En même temps, on détermine Δ dans les muscles de la cuisse opposée, qui n'ont pas subi l'influence du courant électrique : on constate ainsi une augmentation de concentration moléculaire dans les premiers.

Voici quelques exemples :

	Temps après la mort	Δ		Durée de l'excitation
		M. non tétanisés	M. tétanisés	
1	Immédiat. après la mort	—0°78	—0°86	6 minutes
	16 h. » »	—0°92	—0°96	
2	Immédiat. » »	—0°78	—0°79	1 minute
3	Immédiat. » »	—0°76	—0°78	3 minutes
4	Immédiat. » »	—0°76	—0°86	10 minutes
5	Immédiat. » »	—0°72	—0°81	12 minutes

Ces quelques exemples montrent bien que la contraction, le travail d'un muscle augmente sa concentration moléculaire; cela se comprend d'ailleurs aisément : les déchets de la contraction, s'ils ne sont pas éliminés par une circulation active, s'accumulent dans le muscle.

L'anémie des muscles paraît produire le même effet, mais d'une façon moins accentuée. A un chien destiné à des expériences de vivisection, on lie, un certain temps avant la mort, l'artère et la veine fémorales d'un même côté; le chien tué, on détermine la concentration moléculaire des muscles du domaine des vaisseaux liés. Le côté opposé est laissé intact et sert de point de comparaison; Δ est légèrement supérieur dans les muscles anémiés.

	Temps après la mort	Δ des muscles non anémiés	Δ des muscles anémiés	Durée de l'anémie
1	Immédiat. après la mort	—0°76	—0°80	2 heures
2	Immédiat. » »	—0°70	—0°75	4 heures
	24 h. » »	—0°86	—0°86	
3	Immédiat. » »	—0°71	—0°735	4 heures
	14 h. » »	—0°84	—0°84	
4	Immédiat. » »	—0°75	—0°78	4 heures

L'anémie produit donc presque constamment une augmentation de concentration moléculaire; celle-ci est due vraisemblablement au début de l'autolyse : en effet, 24 heures après la mort Δ est identique dans le muscle anémié et dans le muscle non anémié; l'anémie complète réalise en somme les conditions qui se présentent naturellement lors de la mort. On peut rapprocher ce fait de la rigidité cadavérique observée chez l'animal vivant sur les muscles *in situ*, à la suite de la ligature de l'artère afférente.

Plus marquée encore est l'influence de la température sur la marche de l'autolyse. Si, sur un chien qui vient de mourir, on prélève différentes portions de muscles et qu'on les soumette, l'une à 38°, une autre à 0°, et une troisième à la température du laboratoire, on voit que l'autolyse se comporte différemment dans ces tois masses musculaires.

	Temps après la mort	Δ des muscles conservés à la t. du laboratoire	Δ des M. conservés à la t. 38°	Δ des M. conservés à 0°
1	6 h. 00	—0°82	On dépose les m. à l'étuve	On dépose les muscles à 0°
	7 h. 45	—0°84	—0°89	—
	11 h. 00	—0°89	—0°96	—0°85
	24 h. 00	—	—	—0°855
2	Immédiat. après la mort	—0°78	—	—
	25 h. 00	—0°96	—	—0°83 (1)
3	1 h. 30	—0°745	On dépose les m. à l'étuve	
	[illegible] h. 30	—	—0°80	
	3 h. 30	—0°79	—0°82	
	5 h. 00	—0°8[illegible]	—0°95	
	6 h. 00	—	—0°93	
	7 h. 30	—0°93		
	8 h. 30	—0°92		
	21 h. 00	—0°90		
4	Immédiat. après la mort	—0°765	—	On dépose les m. à 0°
5	16 h. » »	—0°88	—	—0°81 (1)
	3 h. 30	—0°86	On dépose les m. à l'étuve	
	5 h. 00	—0°87	—0°93	

Ces expériences démontrent nettement l'influence de la température : en 1 h. 45, Δ, dans les muscles conservés à la température du laboratoire, descend seulement de 0°02, dans les muscles conservés à 38°, pendant le même temps, Δ descend de —0°07, c'est-à-dire presque quatre fois autant que dans les premiers; dans les muscles conservés à 0°, au contraire, Δ descend à peine.

La chaleur active donc énergiquement le phénomène de l'autolyse, tandis que le froid le ralentit fortement. La même chose s'observe avec le suc musculaire extrait par la presse. Cette influence de la température permet d'arrêter l'autolyse en marche, en soumettant les muscles à 0°, puis de ranimer ultérieurement le phénomène en replaçant les muscles à l'étuve.

*
* *

Comme il a été dit au début, l'autolyse a pour effet, de dédoubler les grosses molécules du tissu musculaire et de les scinder en fragments plus petits et plus nombreux : c'est la conclusion à laquelle sont arrivés

(1) La température a dépassé 0°.

Léon Fredericq (1), étudiant le suc obtenu par coction en vase clos, et R. Vogel (2), étudiant le suc obtenu par expression.

J'ai déterminé le pourcentage de résidu solide et d'albuminoïdes dans le suc obtenu par coction :

	Temps après la mort.	Δ	Résidu solide à la dessication en °/₀ du poids du suc.
1	Immédiatement après	— 0°72	4,77
	24 h. »	— 0°87	5,03
2	Immédiatement après	— 0°73	4,95
	18 h. »	— 0°845	4 83
	23 h. »	— 0°86	—
	48 h. »	— 0°85	4,89
3	Immédiatement après	— 0°775	5,29
	14 h. »	— 0°915	4,92
	24 h. »	— 0°93	4.94
4	Immédiatement après	— 0°73	5,22
	13 h. »	— 0°86	4.63
	20 h. »	— 0°94	4,72
	40 h. »	— 0°90	4,74
5	Immédiatement après	— 0°73	4.94
	3 h. 30 »	— 0°81	4.86
	5 h. 30 »	— 0°88	5,12
	7 h. »	— 0°91	5.12
	24 h. »	— 0°90	5,22
	48 h. »	— 0°89	4,85
6	Immédiatement après	— 0°72	4,92
	19 h. »	— 0°79	4.70
7	Immédiatement après	— 0°815	5,05
	24 h. »	— 0°93	5,32
	48 h. »	— 0°915	5,46
8	Immédiatement après	— 0°72	4,83
	20 h. »	— 0°88	5,56
	42 h. »	— 0°91	5,43
9	Immédiatement après	— 0°75	5,04
	2 h. 30 »	— 0°78	5,04
10	4 h. 30 »	— 0°795	4,31
	28 h. »	— 0°86	4,71
11	6 h. »	— 0°82	4,68
	11 h. »	— 0°89	4,80
12	2 h. »	— 0°81	5,42
	21 h. »	— 0°95	5,16

La richesse du jus musculaire en résidu solide ne varie donc guère après la mort ; ce fait, joint à celui de l'augmentation de concentration moléculaire

(1) Léon Fredericq. *Cryoscopie des solides de l'organisme. Procédés et résultats.* Bull. Ac. Méd. Belg. 1902.

(2) R. Vogel, *loc. cit.*

démontre un dédoublement de molécules déjà contenues auparavant dans le suc.

Quelles sont les molécules qui se scindent ?

Si, dans le suc obtenu par coction en vase clos, on précipite les albuminoïdes par 12 volumes d'alcool, on voit la quantité des albuminoïdes diminuer à partir de la mort.

Immédiat. après la mort	Δ = — 0°73	avec 0 gr. 041	de substances albuminoïdes dans 5 c.c. de suc musculaire.	
18 h. » »	Δ = — 0°845	avec 0 gr. 029	»	»
23 h. » »	Δ = — 0°86	avec 0 gr. 022	»	»
48 h. » »	Δ = — 0°85	avec 0 gr. 029	»	»
2. 2 heures après la mort	Δ = — 0°82	avec 1,95 %	de substances albuminoïdes.	
24 h. » »	Δ = — 0°97	avec 0,76 %	»	»
48 h. » »	Δ = 0°96	avec 0,82 %	»	»
72 h » »	Δ = — 0°98	avec 1,24 %	»	»
3. Imméd. après la mort	Δ = — 0°73	avec 1,75 %	»	»
17 h. » »	Δ = — 0°87	avec 1,16 %	»	»
42 h. » »	Δ = — 0°88	avec 1,13 %	»	»
65 h. » »	Δ = — 0°885	avec 1,13 %	»	»

La richesse du suc musculaire en substances albuminoïdes coagulables à l'alcool semble donc bien diminuer parallèlement à Δ ; cette diminution ne peut être attribuée à une coagulation plus complète des albuminoïdes par la chaleur, lors de la coction, grâce à l'acidité plus forte du tissu ou de tout autre facteur : en effet, cette coagulation plus complète se traduirait par une diminution du pourcentage en résidu solide dans le suc, ce qui n'est pas le cas. Cet appauvrissement du suc musculaire en albuminoïdes ne peut être attribué qu'à un dédoublement des molécules qui donnerait naissance à des produits inférieurs, incoagulables à l'alcool. Vogel (1) désigne ces produits sous le nom d'*azote soluble* et croit que le terme ultime est l'urée. Pour lui, la décomposition de l'albumine se fait sans passer par le stade *peptone* : il ne m'a pas été possible non plus, au moyen de la réaction du biuret de mettre en évidence la transformation des albuminoïdes en *peptone* ; le suc musculaire obtenu par coction ne montre jamais qu'une très légère réaction du biuret, à peine reconnaissable, également indécise à toutes les périodes de l'autolyse.

Il est difficile de suivre comparativement le phénomène de l'autolyse dans les muscles et dans le suc musculaire non bouilli exprimé à la presse ; les

(1) Vogel, *loc. cit.*



muscles frais hachés et pressés n'abandonnent que quelques gouttes de liquide ; de plus ce suc s'altère assez rapidement : on y voit apparaître de nombreux grumeaux flottant dans un espèce de sérum.

Voici trois déterminations comparatives :

	Temps après la mort	Δ du suc muscul. exprimé par la presse	Δ du suc muscul. obtenu par coction
1	24 h.	—0°95	—0°92
	48 h.	—0°98	—0°96
2	4 h. 30	—0°87	—0°78
	25 h.	—0°96	—0°93
3	2 h. 30	—0°83	—0°80
	24 h.	—0°96	—0°95

Ces trois séries de déterminations tendent à montrer que l'autolyse s'effectue parallèlement dans le tissu musculaire et dans le suc exprimé à la presse : c'est là une preuve nouvelle et certaine que l'autolyse s'accomplit aux dépens de substances dissoutes.

D'autre part, que l'on opère par coction en vase clos ou par expression à froid, les muscles en autolyse fournissent plus de suc que les muscles frais. Rappelons que la concentration moléculaire de ce liquide, plus abondant, est aussi plus élevée que celle du suc des muscles frais. Cette augmentation quantitative de suc exprimable ne peut être due à une simple addition d'eau, puisque la concentration moléculaire augmente et que la richesse en résidu solide ne diminue pas; on ne peut l'attribuer qu'à une liquéfaction de la partie insoluble du muscle, des molécules de substances albuminoïdes passant avec un certain coefficient de dissolvant dans les substances déjà dissoutes, et pouvant aussi ultérieurement, se dédoubler en fragments plus petits.

La partie insoluble du tissu musculaire interviendrait donc aussi dans le phénomène de l'autolyse.

Résumé.

L'auteur a appliqué la méthode cryoscopique (détermination de Δ dans le suc obtenu par coction des tissus chauffés en vase clos pendant 10 minutes, d'après le procédé de Léon Fredericq) à l'étude de la marche de l'autolyse des muscles du chien. Il arrive aux conclusions suivantes :

1. La concentration moléculaire des muscles du chien, immédiatement après la mort, correspond à un abaissement du point de congélation Δ moyen de —0°755.

2. Pendant les sept à neuf premières heures qui suivent la mort, et à la température ordinaire, Δ descend de 0°15 à 0°20.

3. A cette première période d'autolyse rapide, succède une seconde période d'autolyse beaucoup plus lente.

4. L'élévation de la température accélère le phénomène, l'abaissement le ralentit.

5. L'autolyse des muscles consiste en un dédoublement des molécules dissoutes qui se trouvent dans le suc du tissu et en une liquéfaction de la partie insoluble du tissu.

[612 351] [Q 7625]

L'AUTOLYSE DU FOIE ÉTUDIÉE PAR LA MÉTHODE CRYOSCOPIQUE.

PAR CH. LIAGRE.

(*Institut de Physiologie. Liège.*)

SALKOWSKI (1). JACOBY (2), SIEGERT (3), MAGNUS-LEVY (4), CHARLES RICHET (5) ont montré que l'*Autolyse* du foie c'est-à-dire l'*Autodigestion post mortem*, a pour résultat de transformer les albuminoïdes en produits azotés, analogues à ceux de la digestion par la Trypsine, et de dédoubler pareillement le glycogène et la glycose en acides lactique, acétique, butyrique, succinique, etc.

J'ai utilisé cette relation pour étudier les phases du processus de l'*Autolyse* dans le tissu hépatique du chien.

L'Autolyse a pour effet d'augmenter la concentration moléculaire et par conséquent d'abaisser le point de congélation Δ du tissu hépatique (SABBATANI, LÉON FREDERICQ (6).

J'ai commencé par comparer les résultats fournis par chacun des trois procédés entre lesquels j'avais à choisir pour les déterminations cryoscopiques.

a) Le procédé de la congélation directe d'un fragment de tissu hépatique dans le réservoir de l'Appareil de BECKMAN (procédé SABBATANI) (7).

b) Le procédé qui consiste à épuiser le tissu hépatique par l'eau bouillante, à évaporer les extraits à sec, à les redissoudre dans une quantité d'eau égale à celle

(1) SALKOWSKI, *Ueber Autodigestion der Organe*, Zeits. f. klin. Med. 1880, XVII, Suppl. 77.

(2) Martin JACOBY, *Ueber die fermentative Eiweisspaltung und Ammoniakbildung in der Leber* Zeits. f. physiol. Chemie 1900, XXX, 149-173.

(3) SIEGERT, *Das Verhalten des Fettes bei der Autolyse der Leber*, HOFMEISTER's Beitr. 1902, I, 114.

(4) ADOLF MAGNUS-LEVY, *Ueber die Säurebildung bei der Autolyse der Leber*. HOFMEISTER's Beitr. 1902, II, 261-296.

(5) CHARLES RICHET, *Des ferments protéolytiques et de l'Autolyse du foie*. C. R. Soc Biologie, 23 Mai 1903, 637.

(6) L. SABBATANI. *Sur la pression osmotique des organes*. Arch. ital. Biol. 1901, XXXVI. 440-447. *Détermination du point de congélation des organes animaux*. J. de Physiol. et Pathol. gén., 1901, 939-950. LEON FREDERICQ, *Cryoscopie des solides de l'organisme. Procédés et résultats*. Bull. Ac. Méd. Belg. 1902; *Revue annuelle de Physiologie*. Rev. gén. des Sc. pures et appl. 1903, 1274.

(7) L. SABBATANI, loc. cit.

contenue dans le tissu hépatique frais et à déterminer la valeur de Δ de la solution ainsi obtenue. Si l'on fait abstraction des matières albuminoïdes qui ont été coagulées par la chaleur et que l'on peut négliger, à cause de l'énormité de leur poids moléculaire, cette solution a la même concentration que le suc qui imprègne le tissu (procédé LÉON FREDERICQ [1])

c) Le procédé qui consiste à déterminer la valeur de Δ, au moyen de l'appareil de BECKMANN, dans le suc découlant du tissu, soit spontanément, soit lorsqu'on soumet le foie à l'action de la presse (presse système HÜMMEL, de Paris, recommandée par CH. RICHET). Le foie tout à fait frais ne laisse pas découler de liquide et en donne fort peu par simple expression [2]. Il y a utilité dans ce cas à employer une variante de ce procédé, imaginée par LÉON FREDERICQ, et qui consiste à chauffer des fragments de tissu, au bain-marie, à + 100°, dans des tubes fermés [3]. La durée de cette cuisson n'a guère d'influence sur la valeur de Δ. Ainsi dans un cas, le suc obtenu par 5 minutes de cuisson se congelait à − 1°.20, tandis que le suc qui provenait du même foie, cuit pendant une demi-heure, donnait — 1°.195.

Les différentes variantes du procédé *c* donnent des valeurs identiques. Ainsi le suc d'un foie frais donna Δ = — 1°.16. Le suc exprimé à 100° donna — 1°.10; après 24 h., suc du foie cuit, — 1°.16; suc écoulé naturellement — 1°.17.

Ces valeurs concordent avec celles que l'on obtient par la congélation directe du tissu (procédé *a*). Mais le procédé SABBATANI ne comporte pas une grande exactitude. Quant au procédé *b*, celui des extraits aqueux, il m'a donné des valeurs notablement plus faibles que les autres méthodes, *a* et *c*.

Ce sont donc les différentes variantes du procédé *c* qui fournissent les meilleurs résultats : c'est à elles que je m'en suis tenu dans les essais dont je donne ici les résultats.

Chez les chiens sacrifiés directement par saignée (mort rapide) et n'ayant pas subi d'autre opération, la valeur de Δ du tissu hépatique oscille dans des limites assez étroites; j'ai trouvé les valeurs suivantes : 0°76, 0°78, 0°78, 0°80, 0°81, 0°83, 0°98 sur sept foies frais.

Les variations individuelles sont bien plus marquées, si ces déterminations sont faites chez des animaux sacrifiés après une vivisection de durée plus ou

(1) Bull. acad. r. Belg. Cl. des Sc. 1901, 428-454, voir p. 444.

(2) Au bout de quelques heures, les progrès de l'autolyse ont en général assez ramolli le tissu hépatique pour qu'il fournisse une quantité notable de liquide, surtout si on le soumet à la presse.

(3) Bull. acad. méd. Belg. 29 nov. 1902. Le tissu qui a subi l'action de la chaleur peut éventuellement être encore soumis à la presse HÜMMEL.



moins longue. Les valeurs extrêmes ont été —0°69 et —1°15 (0°69, 0°70, 0°75, 0°81, 0°91, 0°96, 0°98, 1°01, 1°02, 1°03, 1°06, 1°06, 1°06, 1°09, 1°15).

L'accroissement de la valeur de Δ après la mort, permet de suivre pas à pas les progrès de l'*Autolyse*, comme le montre l'exemple suivant : Foie conservé à la température du laboratoire, sans précautions aseptiques : Δ = —1°13; après 3 h., —1°15; après 24 h., —1°23; après 48 h., —1°37; après trois jours, 1°72 (commencement de putréfaction).

Si l'on prend la précaution d'extraire le foie *aseptiquement* et de le conserver dans un milieu *stérile*, d'après le procédé de Conradi [1], on constatera que l'*Autolyse* s'exerce d'une façon très active pendant les quelques heures qui suivent la mort, mais que son action s'affaiblit ensuite graduellement et d'une façon notable. Un foie frais donnait Δ = —0°81; après 4 jours de conservation aseptique : —1°12; après 8 jours : —1°37. Un foie conservé aseptiquement à l'étuve (+ 36°) donna immédiatement après la mort 0°96; après 24 h., —1°40; après 48 h., 1°72 (procédé *c* par cuisson).

A mesure que l'*Autolyse* progresse, le poids du résidu solide du suc obtenu par coction augmente, ce qui est d'accord avec les résultats des travaux des différents expérimentateurs qui ont constaté le dédoublement des molécules d'albumine coagulable par la chaleur en molécules azotées plus simples, incoagulables par la chaleur, c'est-à-dire passant dans la solution provenant de la cuisson du foie. Ainsi : Suc de cuisson de foie frais, Δ = —1°02, avec 8.69 % de résidu solide (10 c.c. donnent 0 gr. 869 de résidu) ; suc de cuisson du même foie après 36 h., Δ = —1°19 avec 9.20 % de résidu solide. Suc d'un autre foie, immédiatement après la mort, Δ = —0°81 avec 6.30 % de résidu solide ; 36 h. après la mort, Δ = 1°12 avec 8.62 % de résidu solide.

Résumé.

Le foie du chien, chauffé en vase clos au bain-marie, suivant le procédé de Léon Fredericq, fournit un suc qui a la même concentration moléculaire que le tissu dont il provient, comme le montre son point de congélation Δ voisin de 0°80.

(1) Conradi *Ueber die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung*. Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. 1901, I, 145. Il faut dans le cas d'extraction aseptique, n'utiliser que la portion intérieure du foie et rejeter la surface (qui a subi l'action de l'eau bouillante).

Le foie d'animaux ayant subi une vivisection plus ou moins prolongée, présente une valeur de Δ plus variable, pouvant aller jusqu'à —1°15. L'*Autolyse post mortem* augmente la concentration moléculaire : Foie frais Δ = —0°81 ; après 4 jours de conservation aseptique à la température ordinaire ; —1°12 ; après 8 jours, —1°17. Foie frais aseptique, —0°96 ; après 24 h. d'étuve à + 36°, —1°40 ; après 48 h. à + 36°, —1°72.

La proportion de résidu sec (substances solubles non coagulables par la chaleur) augmente par l'*Autolyse* dans le suc de cuisson du foie. Celle-ci suppose donc la formation de substances solubles aux dépens de substances insolubles dans l'eau bouillante (albuminoïdes coagulables par la chaleur).

[612.214 .187.2] [Q 6445]

LA CIRCULATION PULMONAIRE CHEZ LE CHIEN.

PAR LÉON PLUMIER.

(*Institut de Physiologie. Université de Liège.*)

Depuis BEUTNER [1], qui s'occupa le premier en 1852 de l'étude de la circulation pulmonaire, un nombre considérable d'auteurs ont entrepris des recherches sur cette partie intéressante de la physiologie. Cependant les résultats acquis sont loin d'être très nombreux et la lumière n'est pas faite encore, même sur les questions qui, à première vue, paraissaient les plus simples à résoudre.

On a préconisé différentes méthodes d'exploration de la circulation pulmonaire. Mais en raison de la situation profonde de ce réseau vasculaire et de l'importance des organes qu'il faut léser avant de l'atteindre, presque toutes présentent des inconvénients qui les éloignent des conditions strictement physiologiques.

Le procédé opératoire que j'ai employé dans ces recherches est celui de LÉON FREDERICQ. J'opère sur de grands chiens préalablement anesthésiés par le chlorhydrate de morphine (1 centigr. par kilogr. d'animal). On pratique sur le côté gauche du thorax une incision suffisante pour introduire la main à l'intérieur de la poitrine, et par cette ouverture, on met un manomètre à mercure en rapport avec l'artère pulmonaire gauche. La poitrine est ensuite refermée et le vide pleural rétabli. (2)

L'occlusion de l'artère pulmonaire gauche par la canule du manomètre à mercure n'a pas d'effet marqué sur la circulation. LICHTHEIM (3) et après lui WELCH (4) ont démontré que l'on pouvait empêcher le passage du sang par une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire sans modifier en rien la pression carotidienne.

Cependant LANDGRAF (5), opérant sur des lapins à cavités pleurales intactes, avait

(1) BEUTNER, *Ueber den Strom und Druckkräfte des Blutes in der Arteria und Vena pulmonalis*. Zeitschr. f. rat. Med., 1852, II, 97.

(2) Pour plus de détails sur le procédé opératoire, voir Léon FREDERICQ. *Procédé opératoire nouveau pour l'étude des organes thoraciques*. Travaux du laboratoire, 1885-1886, I, 55-59 et Léon PLUMIER, *Réflexes vasculaires et respiratoires consécutifs à l'irritation chimique des nerfs centripètes du poumon*. Arch. intern. de physiol. 1904, I., 35-36.

(3) LICHTHEIM, *Die Störungen des Lungenkreislaufes und ihr Einfluss auf den, Blutdruck*. Inaug. Dissert. Berlin, 1876.

(4) WELCH, *Zur Pathologie des Lungenödems*. Virchow's. Arch. 1878.

(5) LANDGRAF, *Extrapleurale Umstechung und Compression der linken Arteria pulmonalis und ihr Einfluss auf den Blutdruck im Aortensystem beim Kaninchen*. Centralblatt für Physiologie, 1890, IV, 476.

vu la pression carotidienne s'abaisser après l'occlusion de l'artère pulmonaire gauche. Dans un travail récent, paru après que nos expériences étaient terminées, TIGERSTEDT (1) a repris les expériences de LANDGRAF. Il constate que chez le lapin respirant normalement, la perforation d'une plèvre ni la ligature ultérieure du pédicule d'un poumon ne modifient la pression aortique.

J'ai repris ces expériences sur des chiens à poitrine ouverte et sur d'autres à poitrine refermée. Jamais l'occlusion brusque de l'artère pulmonaire gauche ne m'a donné le moindre changement dans le tracé de la pression carotidienne ou de la respiration. J'admets donc que mes animaux se trouvaient dans des conditions de circulation analogues à celles de l'état normal.

I. — Oscillations respiratoires de la pression sanguine dans l'artère pulmonaire du chien.

Un grand nombre de physiologistes, ne croyant pas qu'il fut possible d'étudier la courbe de pression pulmonaire chez un animal respirant normalement, ont étudié l'influence de la respiration sur la circulation pulmonaire par la méthode des circulations artificielles. Dans ces expériences, on constate que le cours du sang à travers le poumon se fait plus facilement pendant l'inspiration que pendant l'expiration.

Pour QUINCKE et PFEIFFER (2) et tous leurs partisans, l'inspiration naturelle ne favorise pas le passage du sang à travers le réseau pulmonaire : elle affaiblit l'effort systolique du cœur et diminue par conséquent la quantité de sang qui se trouve dans les poumons.

Pour HEGER (3), l'inspiration, tout en diminuant la force du ventricule, favorise en somme la circulation pulmonaire, et, dans la respiration naturelle, c'est au moment où les poumons contiennent le plus d'air qu'ils contiennent aussi le plus de sang.

HEGER et SPEHL (4) tranchèrent définitivement cette question en dosant la quantité de sang contenue dans le poumon, soit pendant l'inspiration, soit pendant l'expiration. Ils parvinrent à passer chez le lapin une ligature à la base du cœur sans ouvrir les cavités pleurales. Cette ligature est fermée soit à la fin d'une inspiration, soit à la fin d'une expiration. Si l'on détermine la quantité de sang ainsi emprisonnée dans les poumons, on constate que pendant l'inspiration naturelle, les poumons contiennent plus de sang que pendant l'expiration.

(1) TIGERSTEDT. *Ueber den Lungenkreislauf.* Skand. Arch. f. Physiol. 1903. XIV, 259.

(2) QUINCKE und PFEIFFER, *Ueber den Blutstrom in den Lungen.* Arch. f. Anat. u. Physiologie, 1871, 90.

(3) HEGER. *Expériences sur la circulation du sang dans les organes isolés*, Bruxelles, 1873.

(4) HEGER et SPEHL, *Recherches sur la fistule péricardique chez le lapin.* Archives de biologie, 1881, II, 153-181.



Knoll (1) a constaté que chez le lapin respirant normalement, tout mouvement inspiratoire a pour résultat de diminuer la pression dans l'artère pulmonaire, tout mouvement expiratoire l'augmente.

Tigerstedt (2) a également constaté que chez le lapin, pendant l'inspiration, la pression s'abaisse dans le ventricule droit.

J'ai constaté chez le chien que les courbes respiratoires de la pression sanguine sont généralement plus complexes dans la circulation pulmonaire que dans la circulation générale. Alors que, dans la grande circulation, chaque mouvement respiratoire correspond à une seule courbe de second ordre, dans la petite circulation, chaque mouvement respiratoire provoque généralement plusieurs oscillations de second ordre dans le tracé de la pression sanguine.

a) *Animal respirant lentement.* — Pour bien étudier ces oscillations, adressons-nous d'abord à un tracé pris à une assez grande vitesse de l'appareil enregistreur et fourni par un chien n'ayant pas de ralentissement des pulsations du cœur pendant l'expiration. On sait que chez le chien il y a le plus souvent un fort ralentissement des pulsations du cœur pendant l'expiration. Cependant, chez certains chiens, ce ralentissement est faible ou peu marqué. C'est assez souvent le cas lorsque l'animal est profondément narcotisé, ou qu'il a subi des opérations de longue durée.

Sur un graphique fourni par un tel animal, respirant lentement (fig. 1), nous voyons qu'avec le début de l'inspiration coïncide une légère chute de pression. Mais cette chute ne dure pas, et pendant le second tiers de l'inspiration, la pression se relève, pour redescendre encore à la fin de l'inspiration. Au début de l'expiration, on constate une élévation brusque et considérable de la pression ; mais cette pression élevée ne se maintient pas, et la pression baisse plus ou moins lentement jusqu'à la fin de l'expiration.

Cherchons maintenant à nous expliquer à quoi sont dues toutes ces oscillations.

Au début de l'inspiration, le poumon se dilate et rend les vaisseaux pulmonaires béants, le sang du ventricule droit trouve une voie facile pour s'écouler vers le cœur gauche, et il en résulte nécessairement une chute de

(1) Knoll *Der Blutdruck in der Arteria pulmonalis beim Kaninchen und seine respiratorischen Schwankungen*. Sitzungsber. der k. k. Acad. d. Wiss. in Wien, 1888, 208-220.

(2) Tigerstedt, *loc. cit.*

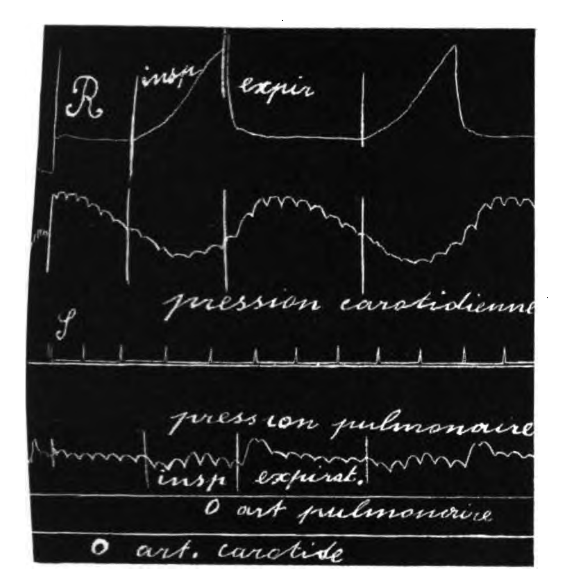


FIG. 1. — Chien de 30 kilogrammes. Morphine : 10 centigrammes. Poitrine refermée. Rythme respiratoire très lent. Courbes respiratoires de la pressiondans l'artère pulmonaire et dans la carotide. Elles sont plus sinueuses dans l'artère pulmonaire que dans la carotide. Figure réduite de 1/4. — *R*, respiration. — *S*, secondes.

pression dans l'artère pulmonaire. Mais pendant l'inspiration, le vide thoracique augmentant, le sang veineux arrive en plus grande abondance au cœur droit, d'où élévation de pression dans l'artère pulmonaire. Cependant si, comme c'est le cas dans l'expérience qui nous occupe pour le moment, le chien respire très lentement, lorsque le sang accumulé dans les veines extra-thoraciques pendant la durée de l'expiration précédente et aspiré dans le ventricule droit pendant l'inspiration se sera écoulé, la pression s'abaissera de nouveau.

Au moment de l'expiration, le poumon, revenant brusquement sur lui-même, oppose une forte barrière à l'écoulement du sang du ventricule droit. Cela explique la brusque élévation de pression que l'on constate sur les graphiques. Mais comme pendant l'expiration, le vide thoracique diminue de valeur, le retour du sang veineux dans la poitrine est entravé. La pression dans l'artère pulmonaire ne peut donc se maintenir au niveau élevé qu'elle avait atteint, et elle s'abaisse lentement jusqu'à l'inspiration suivante où la chute de pression s'accentue pour recommencer le cycle.

b) *Animal à respiration fréquente.* — Cependant, chez les chiens qui respirent plus fréquemment que celui qui nous a fourni le graphique 1, les courbes respiratoires de la pression pulmonaire sont plus simples.

Examinons, à ce point de vue, la fig. 2. Sur ce graphique, nous voyons que la pression descend uniformément pendant toute l'inspiration, et remonte progressivement pendant toute l'expiration. Mais il faut remarquer que l'animal qui a fourni le graphique 2 respirait plus fréquemment que celui qui

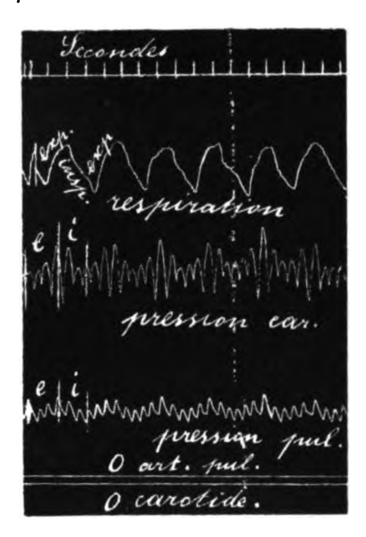


Fig. 2. — Chien de 35 kilogrammes. Morphine : 35 centigrammes. Poitrine refermée. Respiration fréquente. Courbes respiratoires de la pression sanguine dans l'artère pulmonaire et dans la carotide. Dans l'artère pulmonaire, la pression monte pendant l'expiration, descend pendant l'inspiration. Figure réduite de 1/3.

nous a fourni le graphique 1. Or, chez un chien respirant fréquemment, l'appel de sang au thorax n'aura pas le temps de faire sentir son effet sur la pression sanguine pendant l'inspiration qui le produit. Cet effet se fera sentir pendant l'expiration suivante. Par conséquent, chez ce chien, pendant l'expiration, la pression s'élèvera dans l'artère pulmonaire pour deux raisons :

1° par suite de l'obstacle apporté à la circulation pulmonaire par la rétraction du poumon ; 2° parce que l'inspiration précédente aura amené dans le thorax une grande quantité de sang.

De même pendant l'inspiration, la pression s'abaisse dans l'artère pulmonaire :

1° parce que le sang s'écoule plus facilement à travers les vaisseaux du poumon largement ouverts ; 2° parce que l'expiration précédente a eu pour effet d'entraver le retour du sang veineux dans le thorax.

On voit donc que l'influence mécanique de la respiration peut expliquer toutes les ondulations qui se présentent dans le tracé de pression de l'artère pulmonaire pendant la durée d'un mouvement respiratoire. Tout au moins sur les graphiques que nous avons vus jusqu'ici.

On peut observer également que les courbes varient énormément suivant le rythme respiratoire.

Le chien qui a donné le graphique 2 avait un rythme cardiaque régulier et une respiration fréquente ; il se trouvait donc à peu près dans les conditions d'un lapin normal. Or, nous voyons sur ce graphique la pression pulmonaire diminuer de valeur pendant l'inspiration, augmenter pendant l'expiration. C'est ce que Knoll avait constaté sur ses lapins.

Mais jusqu'ici nous ne nous sommes adressés qu'à des chiens ayant un rythme cardiaque régulier. La courbe respiratoire de la pression pulmonaire

change notablement chez les chiens qui, comme c'est généralement le cas, présentent un ralentissement des pulsations cardiaques pendant l'expiration.

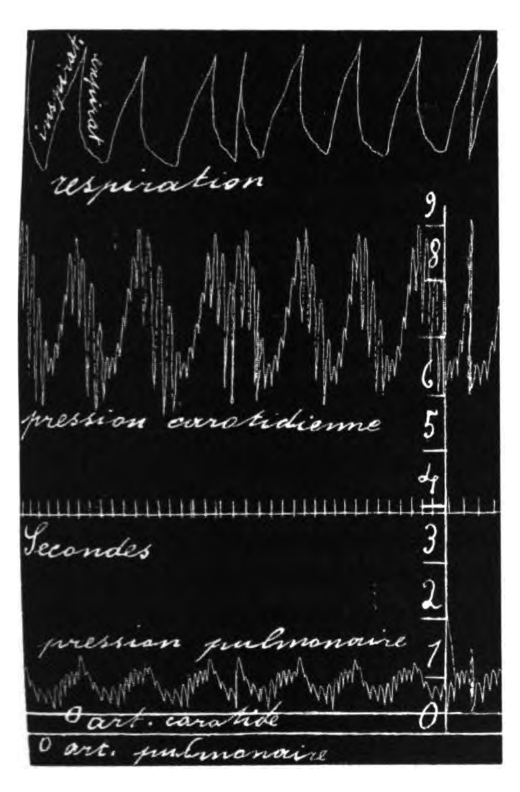


Fig. 3 — Chien de 22 kilogrammes. Morphine : 22 centigrammes. Poitrine refermée. Courbes respiratoires normales dans l'artère pulmonaire et dans la carotide. Dans les deux circulations, la pression monte à l'inspiration, descend pendant l'expiration, à cause du ralentissement des pulsations cardiaques pendant l'expiration. Courbes respiratoires plus hautes au point de vue absolu dans la carotide que dans la pulmonaire; plus faibles dans la carotide que dans la pulmonaire, si on les compare à leur pression respective.

Dans ce cas (fig. 3), pendant l'expiration, les battements du cœur devenant plus rares, la pression baisse fortement aussi bien dans l'artère pulmonaire que dans la carotide. Pendant l'inspiration, les pulsations du cœur augmentent de fréquence; la pression remonte uniformément pendant toute la durée de cette phase respiratoire.

Cependant, dans l'artère pulmonaire, la pression n'atteint pas son maximum à la fin de l'inspiration, mais bien un peu après le début de l'expiration. Car au début de l'expiration, les pulsations cardiaques n'ont pas encore diminué de fréquence. Aussi, le retrait du poumon et la diminution du calibre des vaisseaux pulmonaires peuvent encore faire sentir leur effet habituel sur la pression pulmonaire.

L'influence de ces derniers facteurs ne peut cependant lutter contre la diminution des pulsations du cœur, et la pression s'abaisse lentement pour atteindre une valeur très faible à la fin de l'expiration. On voit donc que l'influence du centre respiratoire sur le centre modérateur du cœur modifie considérablement la courbe respiratoire de la pression sanguine dans l'artère

pulmonaire. Ce facteur l'emporte sur tous les autres; il les masque complètement et c'est lui qui, chez le chien, donne la direction à la courbe de la pression sanguine (1).

Ainsi donc, chez le chien, la marche de la pression pulmonaire pendant la durée d'un mouvement respiratoire est tout autre qu'on ne le pensait, à la suite des expériences de circulation artificielle et des expériences de KNOLL chez le lapin.

De plus pendant l'inspiration, le poumon laisse passer plus de sang que pendant l'expiration; car l'accélération des pulsations cardiaques pendant l'inspiration se joint aux facteurs mécaniques pour augmenter le cours du sang à travers le poumon pendant l'inspiration.

Si l'on sectionne les deux pneumogastriques au cou, la marche de la pression sanguine dans l'artère pulmonaire pendant la durée d'un mouvement respiratoire est complètement modifiée.

Mais d'abord nous devons nous rappeler que la section des deux pneumogastriques modifie notablement le rythme respiratoire. Les mouvements deviennent plus lents et plus étendus; à une inspiration prolongée, très profonde, succède une expiration brève, active, puis une pause prolongée.

Les mouvements respiratoires étant plus prononcés, leurs effets mécaniques sur la pression sanguine devront être mieux marqués. De plus, le rythme cardiaque étant devenu très régulier, ils apparaîtront très nettement. C'est, en effet, ce que l'on constate sur les graphiques (fig. 4).

Pendant l'inspiration, la pression descend lentement dans l'artère pulmonaire; elle remonte brusquement pendant l'expiration et, pendant la pause, elle reste uniformément à la hauteur qu'elle avait atteinte à l'expiration.

Chez les chiens à pneumogastriques sectionnés, la pression marche en sens diamétralement opposé dans les deux circulations (fig. 4). Ce fait résulte d'abord de la régularité du rythme cardiaque, mais surtout de l'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et de leur ralentissement.

A l'inspiration, le poumon est dilaté au maximum, les vaisseaux pulmonaires sont béants, le sang du cœur droit peut s'écouler plus facilement, d'où baisse de pression dans l'artère pulmonaire; mais comme le cœur gauche reçoit plus de sang, la pression s'élève dans la carotide. Les mouvements

(1) LÉON FREDERICQ. *De l'influence de la respiration sur la circulation*. Archives de Biologie, 1882, III, 54-100.

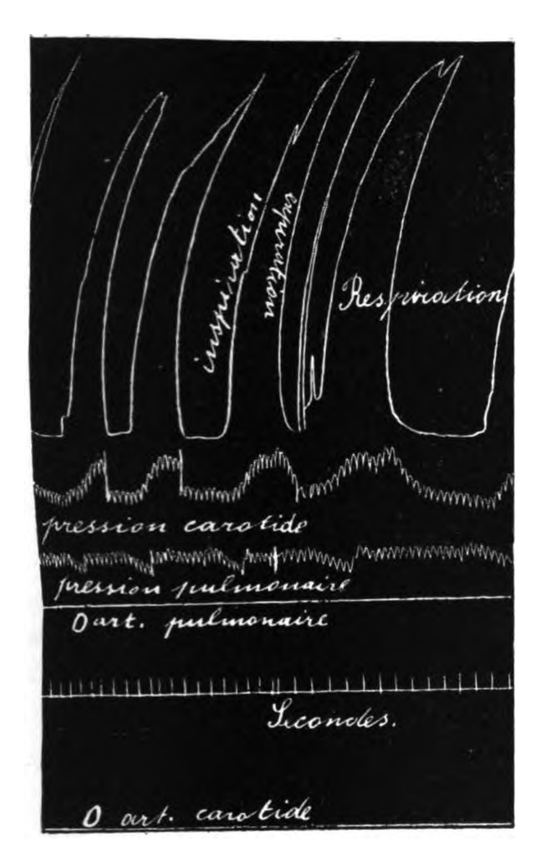


FIG. 4. — Chien de 25 kilogrammes. Morphine : 25 centigrammes. Poitrine refermée. Pneumogastriques sectionnés. La pression marche en sens inverse dans les deux circulations. (Figure réduite de 1/4.)

respiratoires étant très lents, ces effets ont tout le temps de se faire sentir dans les deux circulations.

Enfin, il est encore un dernier facteur qui pourrait faire sentir ses effets sur la pression dans l'artère pulmonaire pendant la durée d'un moment respiratoire. Nous voulons parler de l'action du centre respiratoire sur le centre vaso-constricteur (courbes de TRAUBE-HERING).

Nous avons démontré, dans un travail précédent ([1]), qu'ainsi que le pensent HERING et LÉON FREDERICQ, ces courbes correspondent bien aux mouvements respiratoires.

Dans un travail tout récent, fait en collaboration avec P. NOLF ([2]), nous avons étudié la question de savoir si les courbes de TRAUBE-HERING se montrent sur le tracé de pression de l'artère pulmonaire. Nous avons conclu de nos recherches que ces courbes existent réellement dans l'artère pulmonaire, mais qu'elles y ont une très faible valeur.

Ce facteur peut donc être négligé.

En résumé, les facteurs qui font varier la pression dans l'artère pulmonaire pendant la durée d'une inspiration peuvent se classer de la façon suivante :

([1]) LÉON PLUMIER, *Etude sur les courbes de Traube-Hering*. Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'Académie royale de Belgique, 1900, LX, 1-40.

([2]) P. NOLF et L. PLUMIER. *Contribution à l'étude des réactions cardio-vasculaires de l'asphyxie chez le chien*. Journ. de Physiol. et de Path. gén. 1904, II, 241-253.

a) Facteur qui fait baisser la pression pendant l'inspiration, à valeur négative par conséquent (—) : augmentation du calibre des vaisseaux pulmonaires due à la plus grande valeur acquise par le vide pleural : — A.

b) Facteur dont la valeur change avec le rythme respiratoire. Valeur d'abord — puis + : changement dans la quantité de sang qui revient au thorax + B.

c) Facteur qui fait monter la pression pendant l'inspiration : accélération des pulsations cardiaques + C.

Chez les chiens, la somme de ces facteurs (S) est ordinairement positive, à cause de la valeur élevée de C.

$$- A + B + C = + S \text{ (fig. 3).}$$

Si C n'existe pas ou n'existe plus, la somme S a une valeur positive ou négative, suivant le rythme respiratoire, parce qu'alors c'est B qui devient dominant, et l'on aura, lorsque la respiration est fréquente,

$$- A - B = - S \text{ (fig. 2).}$$

Si les mouvements respiratoires sont très lents, B change d'un moment à l'autre, et l'on aura

$$- A + B = - S, \text{ puis } + S, \text{ puis } - S \text{ (fig. 1).}$$

Si les pneumogastriques sont coupés, les mouvements respiratoires devenant beaucoup plus amples, A acquiert une valeur prédominante, et l'on a

$$- A \pm B = - S \text{ (fig. 4).}$$

Si l'on compare la hauteur absolue des oscillations respiratoires de la pression sanguine dans les deux circulations, on peut constater qu'elle est beaucoup plus élevée dans la circulation générale que dans la circulation pulmonaire (fig. 1 à 4).

Mais si l'on compare la hauteur des courbes respiratoires à la hauteur moyenne de la pression sanguine dans les deux circulations, on constate que les oscillations respiratoires de la pression sanguine sont, dans l'artère pulmonaire, relativement beaucoup plus considérables que dans la carotide.

Prenons un exemple (fig. 3). La pression moyenne dans l'artère pulmonaire est de 19 millimètres de mercure ; la pression moyenne dans la carotide est de 145 millimètres de mercure. Dans la circulation pulmonaire, la différence entre la partie la plus basse et la partie la plus élevée de l'oscillation respiratoire est de 22 millimètres. Par conséquent, la hauteur de la courbe respi-

ratoire est plus élevée que la hauteur de la pression sanguine moyenne, et l'on peut établir le rapport suivant :

$$\frac{\text{Oscillation respiratoire}}{\text{Pression moyenne}} = \frac{22}{19} = 1{,}15.$$

Dans la circulation générale, la hauteur de l'oscillation respiratoire est de 64 millimètres. Elle est donc inférieure à la moitié de la hauteur de la pression moyenne, et l'on a le rapport

$$\frac{\text{Oscillation respiratoire}}{\text{Pression moyenne}} = \frac{64}{146} = 0{,}44.$$

On pourra donc dire qu'au point de vue absolu, l'oscillation respiratoire de la pression carotidienne est près de trois fois aussi forte que l'oscillation respiratoire de la pression pulmonaire.

Mais comparativement à leur pression respective, dans la carotide les oscillations respiratoires sont plus de moitié moins considérables que dans l'artère pulmonaire.

Donc, nous voyons par là que la respiration a une bien plus grande influence sur la pression pulmonaire que sur la pression carotidienne.

II. — La pression dans l'artère pulmonaire a l'état physiologique.

Les différents auteurs qui se sont occupés de rechercher la pression qui règne dans l'artère pulmonaire du chien ont tous opéré sur des animaux à poitrine ouverte et soumis à la respiration artificielle.

Le vide pleural n'existant plus et les poumons étant fortement revenus sur eux-mêmes, il résulte de ce mode opératoire différentes causes d'erreur qui ne permettent pas d'accorder une grande valeur aux chiffres publiés.

Lichtheim [1] considère l'ouverture des plèvres comme étant sans influence sur la pression qui règne dans l'artère pulmonaire.

Presque tous les auteurs qui, après Lichtheim, ont employé le même procédé que lui pour établir la pression qui règne dans l'artère pulmonaire, n'admettent pas ses conclusions et considèrent leurs chiffres comme inexacts au point de vue absolu.

Knoll a démontré expérimentalement que l'ouverture des plèvres augmentait chez le lapin la valeur de la pression existant dans l'artère pulmonaire.

L'expérience suivante démontre combien la respiration artificielle a d'influence sur la pression règnant dans l'artère pulmonaire :

(1) *Loc. cit.*, p 29.



Examinons le graphique 5. Ce graphique a été fourni par un chien ayant la poitrine ouverte.

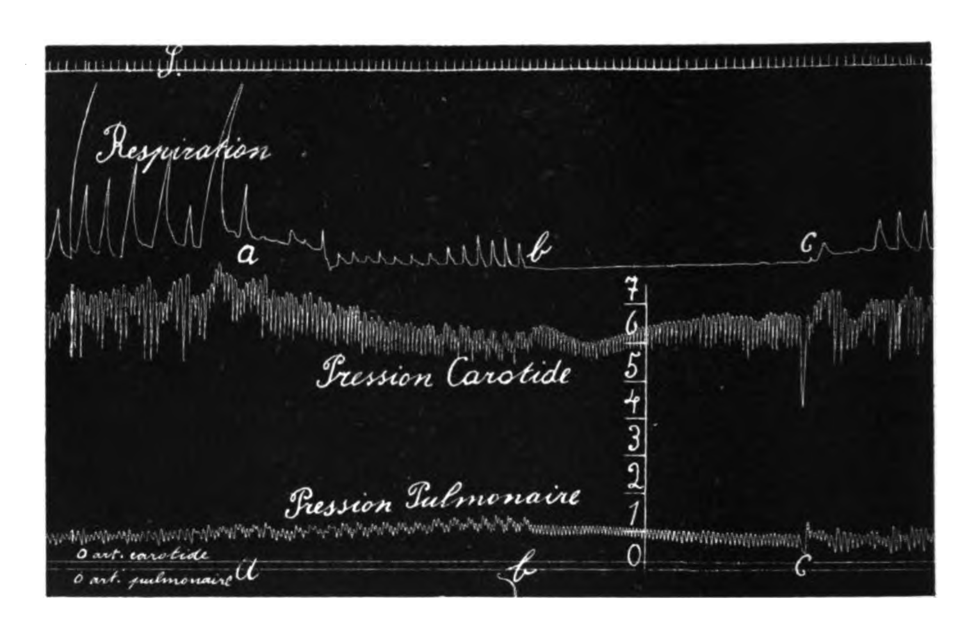


FIG. 5. — Chien de 30 kilogrammes. Morphine : 30 centigrammes. Poitrine ouverte. De *a* jusqu'en *b*, respiration artificielle produisant une hausse de pression dans l'artère pulmonaire et une chute de pression dans la carotide. En *c*, l'animal commence à exécuter des mouvements respiratoires spontanés.

Avant la partie du graphique présentée, on a cessé la respiration artificielle. Au début du graphique, l'animal exécute des mouvements respiratoires spontanés. A partir de *a*, on reprend la respiration artificielle, les mouvements respiratoires spontanés cessent et la pression baisse dans la carotide, par suite de l'apnée produite par la respiration artificielle. Dans l'artère pulmonaire, au contraire, la pression s'élève graduellement pendant toute la durée de la respiration artificielle. C'est que la respiration artificielle a pour résultat d'insuffler le poumon, de comprimer les alvéoles pulmonaires et les vaisseaux qui y sont contenus. Le passage du sang à travers les poumons étant fortement entravé, la pression doit nécessairement monter dans l'artère pulmonaire. Cette barrière opposée au passage du sang explique aussi en partie la chute de pression dans la carotide.

En *b*, on cesse la respiration artificielle. La pression commence aussitôt à

descendre graduellement dans l'artère pulmonaire. Dans la carotide, elle diminue encore pendant quelques secondes, parce que le centre vaso-constricteur ne se remet pas à fonctionner immédiatement, mais bientôt la pression remonte progressivement, et trente-cinq secondes après la cessation de la respiration artificielle, l'animal se remet à exécuter des mouvements respiratoires spontanés.

Arrivons-en maintenant à la valeur moyenne de la pression qui règne dans l'artère pulmonaire du chien à poitrine fermée et respirant spontanément et normalement. Aucun auteur n'a jusqu'ici présenté de pareils chiffres pour le chien. BEUTNER (1) trouve que chez le chien à poitrine ouverte et soumise à la respiration artificielle, la pression pulmonaire moyenne est de 29mm,6 de mercure et égale à $^{1}/_{3,83}$ de la pression carotidienne.

Chez le lapin et le chat dans les mêmes conditions, la pression pulmonaire est respectivement de 12mm,07 et 17mm,6 de mercure, c'est-à-dire 1/4,2 et 1/5 3 de la pression carotidienne. Pour LICHTHEIM (2), la pression chez le chien peut varier entre 10 et 33 millimètres de mercure.

Pour BRADFORD et DEAN (3), la pression moyenne régnant dans l'artère pulmonaire du chien peut varier entre 16 et 20 millimètres de mercure.

Pour BAYET (4), elle varie de 8mm,4 à 28 millimètres de mercure.

D'après GOLTZ et GAULE (cités par LUCIANI) (5), le rapport entre la pression carotidienne et la pression pulmonaire est de 5/2.

LAULIANÉ (6) admet que la pression dans l'artère pulmonaire est de 40 à 50 millimètres de mercure, c'est-à-dire, dit-il, quatre fois moins forte que la pression carotidienne.

CHAUVEAU et FAIVRE (7) sont parvenus à introduire un trocart dans l'artère pulmonaire du cheval, sans abolir le vide pleural. Ils trouvent que chez cet animal la pression pulmonaire est égale à 1/3 de la pression carotidienne.

Dans 8 expériences faites chez le chien, WOOD (8) trouve que la pression pulmonaire varie entre 12 et 22mm Hg

(1) *Loc. cit.*

(2) *Loc. cit.*

(3) BRADFORD et DEAN, *The pulmonary circulation.* J. of Physiol., XVI, 34-96.

(4) BAYET, *La circulation pulmonaire.* (Thèse de l'Université de Bruxelles, 1892).

(5) LUCIANI, *Fisiologia del' Uomo*, 1889, I, 229,

(6) LAULIANÉ, *Éléments de physiologie.* Paris, 1900, 1er fasc , 293.

(7) CHAUVEAU et FAIVRE, *Gazette médicale de Paris*, 1856, 365.

(8) WOOD, H. C. jun, *A physiological study of the pulmonary circulation.* The Americ. Journ. of Physiol., 1902, VI, 283.

Knoll (1) détermine la pression pulmonaire chez le lapin à cavités pleurales intactes. Il constate que cette pression est en moyenne de 12mm,2 de mercure, c'est-à-dire, dit-il, 1/6,8 de la pression carotidienne.

Mellin (2), à la suite de 60 déterminations faites chez le lapin, trouve que la pression dans l'artère pulmonaire est en moyenne de 14,8mm Hg, et qu'elle est à la pression carotidienne comme 1 : 5,2.

Nous résumons dans le tableau suivant les chiffres que nous avons obtenus, en ne tenant compte que des expériences bien réussies, et en écartant soigneusement celles dont une cause perturbatrice quelconque aurait pu altérer les résultats. Toutes les expériences se rapportent à des chiens à poitrine fermée, respirant normalement et spontanément.

DATE DE L'EXPÉRIENCE.	Poids du chien.	Pression pulmonaire moyenne	Pression carotidienne moyenne	Rapport entre les deux
	Kilog.	Mm. de mercure	Mm. de mercure	
29 octobre 1900	30	16	128	1/8,0
6 novembre 1900	31	24	130	1/5,4
28 novembre 1900	36	18	110	1/6,1
16 décembre 1900	15	16	122	1/7,6
7 février 1901	22	20	108	1/5,4
13 février 1901	24	26	90	1/3,4
15 février 1901	15	24	122	1/5,0
20 février 1901	25	14	94	1/6,7
28 février 1901	22	19	140	1/7,3
5 mars 1901	35	26	90	1/3,3
14 mars 1901	36	16	116	1/7,2

Pression pulmonaire moyenne : 19mm,9 de mercure.
Rapport moyen entre la pression pulmonaire et la pression carotidienne : 1/5,9.

Comme on le voit, cette pression pulmonaire est assez variable, puisqu'elle oscille entre 14 et 26 millimètres de mercure.

Quant à son rapport avec la pression carotidienne, il est aussi très variable, puisqu'il est compris entre 1/3,4 et 1/8.

(1) Knoll, *Loc. cit.*, 6 et 7.

(2) G. Mellin, *Ueber die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf.* Skandinav. Archiv für Physiol., 1904, XV, 147.

III. — De la distribution topographique des nerfs vaso-moteurs du poumon.

L'existence des nerfs vaso-moteurs pour les vaisseaux du poumon a été successivement affirmée et niée par les physiologistes. A la suite des travaux de Bradford et Dean et de François-Franck, leur existence fut admise par presque tous les auteurs. François-Franck a en effet démontré que l'excitation de l'anse de Vieussens provoque une élévation de la pression dans l'artère pulmonaire en opposition avec un abaissement de la pression dans l'oreillette gauche. (1)

Le physiologiste français admet que l'effet vaso-moteur du sympathique d'un côté se limite au poumon de ce côté ou tout au moins prédomine notablement. Pour démontrer ce fait, il emploie le procédé volumétrique qui, de son propre avis, comporte une cause d'erreur quand on l'applique au poumon.

Si l'on admet que la constatation d'une élévation de pression dans l'artère pulmonaire coincidant avec une chute de pression dans l'oreillette gauche, produite à la suite d'une excitation de l'anse de Vieussens, suffit à démontrer l'existence dans ce tronc nerveux de fibres vaso-motrices pulmonaires, il faut admettre que l'action vaso-constrictice pulmonaire du sympathique est bilatérale.

En effet, chez un chien dont le poumon gauche ne reçoit plus de sang, on produit le résultat obtenu par François-Franck, en excitant l'un quelconque des deux sympathiques (fig. 6).

IV. — Influence de l'asphyxie sur la circulation pulmonaire.

Tous les auteurs qui se sont occupés de la circulation pulmonaire d'une façon un peu détaillée, ont étudié l'influence de l'asphyxie sur la courbe de pression de l'artère pulmonaire. Ils ont comparé les courbes asphyxiques de pression dans les deux circulations.

Pour faire cette étude, les auteurs s'adressent généralement à des animaux curarisés et soumis à la respiration artificielle. A un moment donné, ils cessent la respiration artificielle et ils observent la marche de la courbe de pression dans les deux circulations.

(1) Dans un travail tout récent, Brodie et Dixon nient l'existence des nerfs vaso-moteurs se rendant aux vaisseaux pulmonaires. Dans des expériences de circulation artificielle à travers les vaisseaux du poumon ils ont vu que dans aucun cas l'excitation de fibres quelconques du sympathique ou du vague se rendant aux poumons ne produit d'effet sur la quantité de sang s'écoulant par les vaisseaux pulmonaires.

Brodie and Dixon. *Contributions to the physiology of the lungs.* Part. II. J. of Physiol. 1904, 476-502.

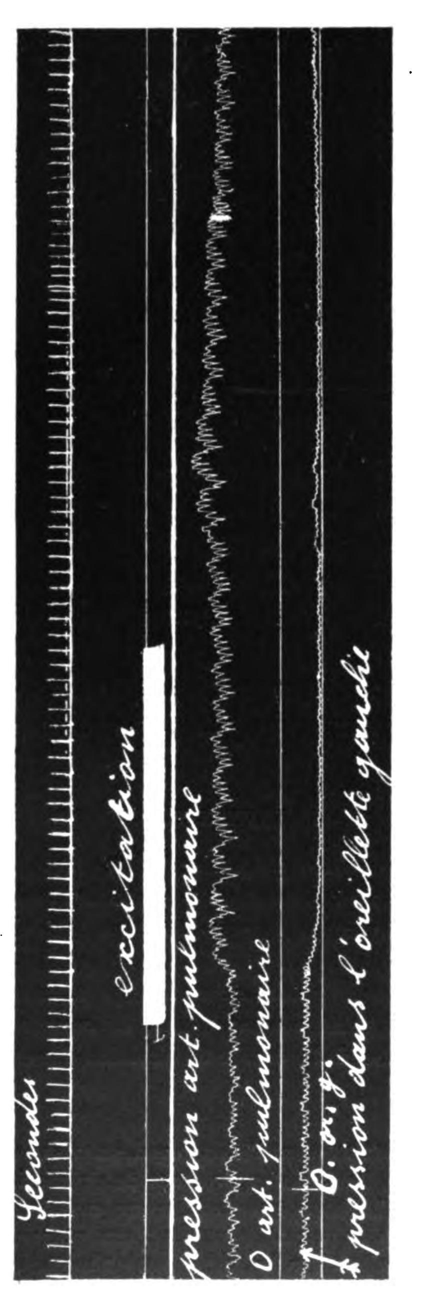


Fig. 6. — Chien de 19 kilogrammes. Morphine : 19 centigrammes. Poitrine ouverte. Respiration artificielle modérée. Le poumon droit seul reçoit du sang. Excitation du premier ganglion dorsal du sympathique gauche provoquant une hausse de pression dans l'artère pulmonaire et une chute de pression dans l'oreillette gauche.

Mais ils ne sont nullement d'accord sur la marche de la courbe asphyxique de pression dans l'artère pulmonaire.

Lichtheim admet que la pression ne varie pas dans l'artère pulmonaire jusqu'au moment où la pression carotidienne commence à tomber; qu'alors seulement elle subit une ascension, et qu'enfin le cœur droit se paralysant, elle descend ensuite.

Pour **Openchowsky** (¹) la pression s'élève dans l'artère pulmonaire pendant l'asphyxie. Mais cette élévation de pression ne coïncide pas avec celle que l'on observe dans la carotide, et elle ne reconnaît pas comme cause une constriction des vaisseaux du poumon.

Bradford et **Dean** admettent que la pression sanguine s'élève parallèlement dans les deux circulations sous l'influence de l'asphyxie, mais que dans l'artère pulmonaire l'augmentation de pression est plus graduelle et persiste plus longtemps que dans la carotide.

Knoll admet que chez le lapin la courbe asphyxique de la pression pulmonaire varie suivant les cas.

Bayet admet que chez le chien aussi la courbe asphy-

(¹) Openchowsky, *Ueber die Druckverhältnisse im kleinen Kreislaufe*. Arch. f. d. g. Physiol., XXVII, 233-266.

xique pulmonaire varie suivant les cas, mais cependant, d'après lui, il est très rare de voir la pression pulmonaire suivre la même marche que la pression carotidienne.

Pour faire mon travail sur les courbes de TRAUBE-HERING, j'ai dû réaliser un grand nombre d'expériences d'asphyxie. Les chiens étaient préparés de façon à éviter toute influence mécanique de la respiration sur la circulation. Ils étaient donc équivalents à des chiens curarisés.

Or, sur les graphiques, on voit presque toujours la pression pulmonaire s'élever sous l'influence de l'asphyxie.

A cause de la diversité des opinions qui règnent à ce sujet, il m'a paru intéressant de reprendre ces expériences, en variant les méthodes d'expérimentation.

Je prépare de grands chiens comme pour observer les courbes respiratoires de la pression pulmonaire (manomètres à mercure en rapport avec la carotide et l'artère pulmonaire, poitrine refermée, canule en T dans la trachée). Puis, grâce à la canule en T, on leur fait respirer alternativement de l'air et de l'hydrogène préparé aussi pur que possible (fig. 7). Dès que l'hydrogène commence à arriver dans les poumons, les mouvements respiratoires augmentent graduellement d'amplitude, les courbes respiratoires de la pression sanguine deviennent plus hautes dans les deux circulations et l'on voit la pression s'élever graduellement, aussi bien dans l'artère pulmonaire que dans la carotide. A mesure que l'asphyxie fait des progrès, le ralentissement des pulsations du cœur pendant l'expiration devient plus marqué. Alors qu'il était à peine sensible lorsque le chien respirait de l'air, après une minute de respiration dans l'hydrogène il devient très considérable.

Si on ne veut tuer l'animal, il faut à ce moment laisser de nouveau arriver de l'air à ses poumons. Sans cela on verrait bientôt les mouvements respiratoires devenir de plus en plus rares, puis s'arrêter définitivement. La pression descendrait dans les deux circulations et finalement tomberait à 0.

Si on laisse pénétrer de l'air dans les poumons, après quelques secondes, l'effet de l'asphyxie cesse de se faire sentir. Les mouvements respiratoires deviennent graduellement moins amples et la pression sanguine regagne son niveau normal dans les deux circulations.

Nous pouvons déjà conclure de ces expériences que ce n'est pas l'absence de mouvements respiratoires qui provoque pendant une asphyxie la hausse

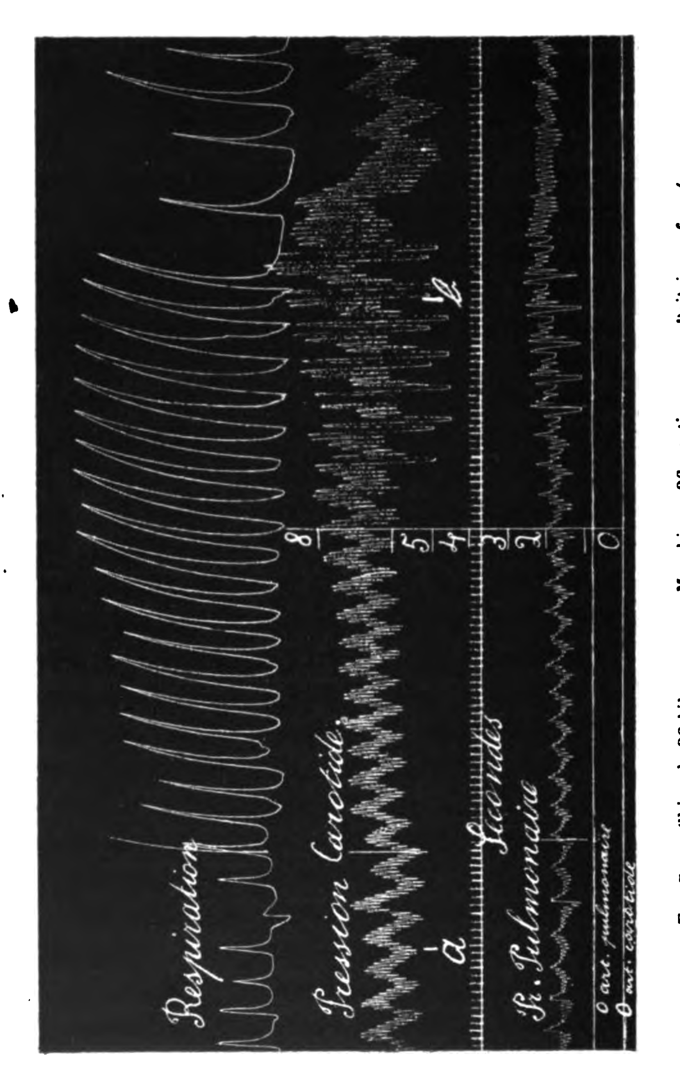


Fig. 7. — Chien de 36 kilogrammes Morphine : 36 centigrammes. Poitrine refermée. De *a* en *b*, respiration d'hydrogène. L'asphyxie par l'hydrogène produit une hausse de pression dans l'artère pulmonaire et dans la carotide.

de pression dans l'artère pulmonaire, puisque dans l'asphyxie par l'hydrogène, on observe une hausse de pression dans l'artère pulmonaire, bien que les mouvements respiratoires augmentent d'amplitude.

Nous voyons de plus que les courbes asphyxiques de la pression sanguine sont parallèles dans les deux circulations conformément à l'opinion de Bradford et Dean et contrairement à l'opinion de Lichtheim, de Knoll et de Bayet.

Dans une nouvelle série d'expériences, nous avons provoqué l'asphyxie par l'occlusion pure et simple de la trachée de chiens préparés pour donner les oscillations respiratoires de la pression pulmonaire (poitrine fermée).

L'occlusion de la trachée a pour résultat d'augmenter d'une façon considérable les variations de pression intra-thoracique. Au moment de l'inspiration, le poumon ne peut se dilater et suivre la cage thoracique dans son ampliation. Il en résulte une forte augmentation du vide pleural. On se trouve dans des conditions à peu près analogues à celles de l'expérience dite de Müller.

Pendant l'expiration, l'air ne peut sortir des poumons. Cet organe est comprimé par les parois de la cage thoracique, la pression intra-pleurale atteint une valeur positive élevée. Nous nous rapprochons des conditions de l'expérience dite de Valsalva.

Aussi l'occlusion de la trachée a-t-elle une influence immédiate et considérable sur les courbes respiratoires de la pression sanguine dans les deux circulations, mais surtout sur celles de la pression pulmonaire. Ces courbes augmentent considérablement d'amplitude.

Dans l'artère pulmonaire, la pression descend graduellement pendant toute l'inspiration ; elle remonte brusquement et d'une façon considérable au début de l'expiration, pour se maintenir à ce niveau élevé pendant la durée de l'expiration (fig. 8).

Si l'on compare les courbes respiratoires dans les deux circulations, on constate qu'elles marchent en sens inverse, c'est-à-dire que la pression monte dans la carotide pendant qu'elle descend dans l'artère pulmonaire.

Ce fait ne se montre pourtant nettement que pendant les premiers mouvements respiratoires qui suivent l'occlusion de la trachée, car à mesure que l'asphyxie fait des progrès le ralentissement des pulsations du cœur pendant l'expiration devient de plus en plus marqué. Comme ce facteur a les mêmes effets dans les deux circulations, il vient masquer en partie l'action mécanique de la respiration.

Quoi qu'il en soit, nous voyons donc que l'action mécanique de la respiration agit en sens inverse sur la pression dans les deux circulations.

Nous avons déjà mis ce fait en évidence en sectionnant les deux pneumogastriques (fig. 4). Dans ce cas également l'action mécanique de la respiration est renforcée et les courbes respiratoires de la pression sanguine marchent en sens inverse dans les deux circulations.



après, une hausse artérielle pulmonaire qui peut atteindre un niveau très élevé sans qu'il y ait la moindre variation de pression dans l'oreillette gauche.

Nous ne pourrons donc croire, avec OPENCHOWSKY, que l'élévation de la pression pulmonaire pendant l'asphyxie n'est que le résultat de la hausse de pression carotidienne.

Nous devons au contraire admettre, avec BRADFORD et DEAN, que sous l'influence de l'asphyxie les vaisseaux pulmonaires se contractent, ce qui détermine une hausse de la pression qui règne dans l'artère pulmonaire.

V. — QUANTITÉ DE SANG CONTENUE DANS LE CŒUR ET LES POUMONS.

Différents auteurs se sont occupés de rechercher la quantité de sang contenue dans le cœur et les poumons, et la relation qui existe entre ces quantités et la masse totale du sang.

JOLYET et TAUZIAC (1) estiment que la petite circulation contient cinq fois et demie moins de sang que la grande circulation. Ils ajoutent que les conditions de leurs expériences ne sont pas les conditions physiologiques.

Les chiffres de JOLYET et TAUZIAC ne peuvent donc être admis qu'avec la plus grande réserve, puisque de l'avis des auteurs eux-mêmes, leurs expériences n'étaient pas faites dans des conditions physiologiques

HEGER et SPEHL (2) ont dosé la quantité de sang contenue dans les poumons du lapin. Leurs expériences nous apprennent que chez le lapin, à la fin de l'inspiration, les poumons contiennent une quantité de sang comprise entre $^1/_{12}$ et $^1/_{13}$ de la masse totale du sang du corps. A la fin de l'expiration les poumons ne contiennent plus qu'une quantité de sang variant entre $^1/_{15}$ et $^1/_{18}$ de la totalité du sang du corps.

MENICANTI (3) s'est occupé de rechercher la quantité de sang contenue dans le poumon de différents animaux. Pour faire ses expériences, il ouvre le thorax, lie les vaisseaux pulmonaires, puis dose la quantité de sang contenue dans le corps et dans les poumons par la méthode colorimétrique de Welcker.

Il n'a fait qu'une seule expérience sur le chien. Il trouve que chez cet animal les poumons contiennent 6,92 °/o, c'est-à-dire $^1/_{14}$ du sang total du corps. Les poumons du chat contiennent en moyenne 9,32 °/o ($^1/_{10}$) du sang total du corps. Chez le lapin il trouve 6,85 °/o ($^1/_{14}$) de la masse totale du sang. Chez la grenouille 7,78 °/o ($^1/_{13}$) du sang du corps.

(1) JOLYET et TAUZIAC, *Capacités relatives des systèmes circulatoires.* Bordeaux, 1880.

(2) HEGER et SPEHL, *Recherches sur la fistule péricardique chez le lapin.* Archives de biologie, 1881, II, 153-181.

(3) MENICANTI, *Ueber das Verhältniss der Menge des Lungenblutes zu der des Körperblutes bei verschiedenen Thieren.* Zeits. f. Biol. 1894, XXX, 439.

On peut reprocher à MENICANTI d'avoir fait son expérience sur un chien à poitrine ouverte. Il se trouvait donc dans les mêmes conditions que JOLYET et TAUZIAC, et l'on ne peut guère accorder de confiance à cette expérience.

Donc jusqu'ici, la quantité de sang contenue dans les poumons n'a été calculée que chez un seul chien (par MENICANTI), et encore dans de mauvaises conditions physiologiques. La quantité de sang contenue dans la petite circulation a été dosée chez le chien par JOLYET et TAUZIAC, mais également dans de mauvaises conditions d'expérimentation.

J'ai cru qu'il serait intéressant de reprendre ces expériences chez de grands chiens respirant normalement et ayant la poitrine fermée. Je m'y suis pris de la façon suivante.

a) *Préparation de l'animal.* — A de grands chiens anesthésiés par la morphine (1 centigramme par kilogramme animal) on place une canule en T dans la trachée. Le bout central d'une carotide est mis en rapport avec un manomètre à mercure. On fait ensuite une ouverture dans la paroi latérale gauche du thorax, comme il a été indiqué plus haut. Cette incision étant faite, on attire le péricarde près de l'ouverture du thorax et on l'incise largement en pinçant et en liant les vaisseaux de façon à éviter toute hémorragie. Le cœur apparaît alors recouvert seulement du feuillet viscéral du péricarde.

Il s'agit maintenant de placer une ligature à la base du cœur, ligature qui pourra être serrée plus tard et embrassera alors l'aorte, l'artère pulmonaire, les veines caves et les veines pulmonaires.

Lorsque cette opération a été menée à bien, on passe l'extrémité libre de la ficelle dans le chas d'une forte aiguille. Cette dernière est ensuite passée à travers la partie intacte de la paroi thoracique en allant du dedans en dehors. Un grand bout de la ficelle placée autour du cœur, sort maintenant du thorax. Il suffira de tirer sur ce bout de ficelle pour serrer le nœud coulant et emprisonner le sang contenu dans le cœur et les poumons. On referme ensuite le thorax comme il a été dit plus haut.

Le temps pendant lequel le thorax a été ouvert et le chien soumis à une respiration artificielle toujours modérée, n'a pas dépassé dix minutes. Aussi, lorsque l'on a pu placer le nœud coulant sans accident, le chien se retrouve, après la fermeture de la poitrine, absolument dans les mêmes conditions, au point de vue du pouls, de la pression carotidienne et de la respiration, qu'avant l'ouverture du thorax.

On peut donc admettre que le chien n'a nullement souffert de l'opération et qu'il est encore dans d'excellentes conditions physiologiques.

Un sphygmoscope de Marey est mis en rapport avec le bout central d'une crurale. Il est relié avec un tambour à levier dont la plume écrit sur le cylindre du grand appareil enregistreur de Hering. Avant comme après l'ouverture du thorax, la respiration est enregistrée au moyen d'un pneumographe de Knoll placé autour de la poitrine. L'ampoule du pneumographe se trouve du côté intact de la poitrine.

Tout étant bien disposé, on imprime une très grande vitesse à l'appareil enregistreur. On suit des yeux la plume qui inscrit la respiration, puis, soit à la fin d'une inspiration, soit à la fin d'une expiration, on tire brusquement sur la partie de la ficelle qui se trouve à l'extérieur du thorax. Le nœud coulant se ferme et le sang se trouve emprisonné dans les différents territoires qu'il occupait.

La quantité de sang contenue dans le cœur, dans les poumons et dans le reste de la circulation, ne peut plus se modifier puisque l'aorte, l'artère pulmonaire, les veines caves et les veines pulmonaires sont prises dans la ligature.

Lorsque la ligature est fermée (fig. 9), les pulsations du cœur ne se mar-

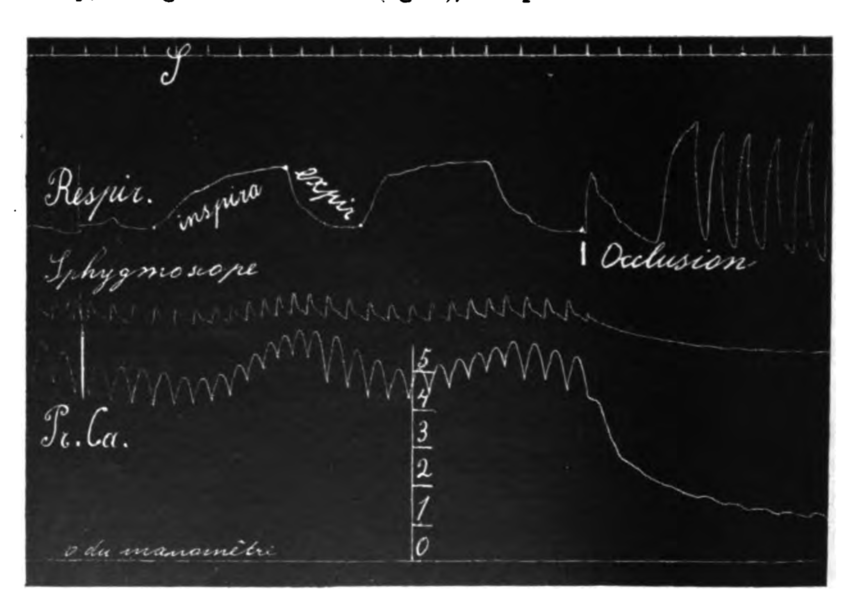


Fig. 9. — Chien de 32 kilogrammes. Morphine : 32 centigrammes. Tracé obtenu au moment où l'on serre la ligature passée à la base du cœur.

Pr. Ca., pression carotidienne. — *S*, secondes.

quent plus ni au sphygmoscope ni au manomètre à mercure, et la pression

tombe rapidement à 0 dans ce dernier appareil. La respiration s'accélère immédiatement et d'une façon considérable. Puis elle se ralentit de plus en plus et finit par s'arrêter.

Pour doser la quantité de sang contenue dans le cœur d'une part, dans les poumons d'autre part, nous nous sommes servi de la méthode colorimétrique de WELCKER.

Nous avons dosé séparément le sang contenu dans les poumons et dans le cœur et nous avons admis que le corps d'un chien contient généralement une quantité de sang égale à $^1/_{13}$ du poids de son corps.

Pour faire ces dosages nous nous sommes toujours servi des pipettes colorimétriques de HOPPE-SEYLER (1).

Pour rendre plus clairs les résultats de ces expériences, nous allons les résumer sous forme de tableau, en rapprochant les expériences qu'il convient de comparer et en prenant les moyennes des chiffres obtenus.

A. — *Quantité de sang contenue dans les poumons*

NUMÉROS DES EXPÉRIENCES	État des poumons	Poids du chien	Quantité totale du sang	Quantité de sang contenue dans les poumons	Rapport de cette quantité à la masse totale
		Kilogr.	Grammes	Grammes	
I	Expiration	23	1769	185,91	$^1/_{9,50}$
III	—	12	923	81,30	$^1/_{11,25}$
V	—	25	1923	152,72	$^1/_{12,78}$
VI	—	23	1769	193,10	$^1/_{9,11}$
VII	—	25	1923	168,36	$^1/_{11,44}$
X	—	21	1616	173,76	$^1/_{9,91}$

Rapport moyen entre la quantité de sang contenue dans les poumons pendant l'expiration et la quantité totale de sang du corps : $^1/_{10,66}$.

Nous pouvons donc dire que pendant l'expiration, les poumons du chien contiennent généralement $^1/_{10}$ ou $^1/_{11}$ du sang total du corps.

(1) HOPPE-SEYLER, *Verbesserte Methode der colorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten.* Zeitschrift für physiologische Chemie, 1892, XVI, 504-511.

NUMÉROS DES EXPÉRIENCES	État des poumons	Poids du chien	Quantité totale du sang	Quantité de sang contenue dans les poumons	Rapport de cette quantité à la masse totale
		Kilogr.	Grammes	Grammes	
II	Inspiration	23	1769	206.18	$^1/_{8,58}$
IV	—	25	1923	213.00	$^1/_{9,02}$
VIII	—	25	1923	193,00	$^1/_{9,96}$
IX	—	27	2076	245,00	$^1/_{8,47}$

Rapport moyen entre la quantité de sang contenue dans les poumons pendant l'inspiration et la quantité totale de sang du corps $^1/_9$.

Nous voyons, en examinant ces deux tableaux, que la quantité de sang que le poumon contient peut varier assez notablement d'un animal à l'autre, bien que l'on considère toujours la même phase respiratoire. Cela provient assez vraisemblablement d'abord de l'amplitude des mouvements respiratoires. Si l'animal respire superficiellement, la quantité de sang que son poumon contiendra pendant l'expiration se rapprochera sensiblement de la quantité qu'il contient pendant l'inspiration. Si, au contraire, l'animal fait des mouvements respiratoires profonds et assez lents pendant l'inspiration, les poumons seront bien dilatés et pourront se remplir au maximum. Pendant l'expiration, le poumon reviendra complètement sur lui-même et exprimera une bonne partie du sang qu'il contient.

Un autre facteur qui tend à remplir le poumon de sang pendant l'inspiration et à diminuer la quantité de sang qu'il contient pendant l'expiration, c'est la différence du rythme cardiaque pendant les deux phases respiratoires. Si cette différence est notable, c'est-à-dire si l'on observe un fort ralentissement des pulsations du cœur pendant l'expiration, la différence entre les quantités de sang contenues dans les poumons pendant les deux phases respiratoires sera également forte.

En résumé, nous voyons que les mêmes influences qui font varier les oscillations respiratoires de la courbe de pression dans l'artère pulmonaire peuvent aussi faire varier la quantité de sang que les poumons contiennent pendant la durée d'un mouvement respiratoire.

Cependant, en comparant la quantité moyenne de sang que les poumons

contiennent pendant l'inspiration ($^1/_9$ de la quantité totale) à la quantité moyenne qu'ils contiennent pendant l'expiration ($^1/_{11,06}$ de la quantité totale), nous voyons que ces organes contiennent notablement plus de sang pendant l'inspiration que pendant l'expiration.

Nos expériences confirment pleinement les expériences que HEGER et SPEHL ont faites sur le lapin.

Cependant la quantité de sang que les poumons du chien contiennent ($^1/_{10}$ en moyenne) est, toute proportion gardée, beaucoup plus forte que celle que les poumons du lapin renferment ($^1/_{15}$ de la masse totale en moyenne d'après HEGER et SPEHL).

B. — *Quantité de sang contenue dans le cœur.*

Ici, encore, il sera avantageux de réunir les différentes expériences en un tableau permettant de comparer plus facilement les résultats obtenus.

Numéros des expériences	PHASE DE LA RÉVOLUTION CARDIAQUE	Poids du chien	Quantité totale de sang	Quantité de sang contenue dans le cœur	Rapport de cette quantité à la masse totale
		Kilogr.	Grammes	Grammes	
III	En diastole . . .	12	923	38,17	$^1/_{24,29}$
IX	— . . .	27	2076	84,30	$^1/_{24,71}$
VI	Fin de la diastole .	23	1769	93,92	$^1/_{24,71}$
VII	— .	25	1923	115,86	$^1/_{16,72}$
X	— .	21	1616	87 34	$^1/_{18,57}$
II	Début de la systole.	23	1769	93,90	$^1/_{18,80}$
V	En systole	25	1923	81,72	$^1/_{21,23}$
I	—	23	1769	80,27	$^1/_{22,10}$
IV	—	25	1923	78,50	$^1/_{24,62}$
VIII	Fin de la systole. .	25	1923	61,79	$^1/_{31,53}$

Rapport moyen entre la quantité de sang contenue dans le cœur et la quantité totale de sang du corps : $^1/_{22,15}$.

Nous voyons par l'examen de ce tableau que la quantité de sang contenue dans le cœur varie notablement suivant le moment de la révolution cardiaque pendant lequel on a serré la ligature. C'est ainsi qu'à la fin de la diastole, le cœur contient $^1/_{16}$ à $^1/_{18}$ de la masse totale du sang du corps (expériences VI,

VII, X). Tout au début de la systole, la quantité de sang reste sensiblement la même (expérience II). Elle diminue pendant la systole, et à la fin de la systole, elle n'est plus que de $^1/_{81}$ de la masse totale du sang du corps (expérience VIII).

Donc, à la fin de la systole, le cœur ne contient qu'un peu plus de la moitié de la quantité de sang qu'il contenait à la fin de la diastole.

On ne doit pas s'étonner de ce qu'à la fin de la systole, le cœur contienne encore une quantité assez notable de sang. En effet, nous dosons la quantité de sang contenue dans tout le cœur, ventricules et oreillettes réunis. Or la systole ventriculaire a pour effet d'attirer du sang dans l'oreillette.

De plus, il est démontré que pendant la systole, les ventricules ne se vident pas complètement. (1)

Si nous comparons la quantité de sang moyenne contenue dans le cœur ($^1/_{22}$ de la masse totale) à la quantité moyenne de sang contenue dans les poumons ($^1/_{10}$ de la masse totale), nous voyons que le cœur contient environ la moitié de la quantité de sang contenue dans les poumons.

Quant à la quantité moyenne de sang contenue dans le cœur et les poumons réunis, les calculs faits d'après les chiffres fournis par toutes nos expériences nous apprennent qu'elle est égale à $^1/_{6,81}$, soit, en chiffres ronds, $^1/_7$ de la masse totale du sang du corps. Ce dernier chiffre est notablement plus faible que celui trouvé par Jolyet et Tauziac, qui admettent que le cœur droit et les poumons du chien contiennent $^1/_5$ de la masse totale du sang du corps.

Rappelons que ces auteurs reconnaissent qu'ils ont travaillé dans de mauvaises conditions physiologiques.

VI. — Influence de l'occlusion et de la désocclusion des veines caves sur la pression carotidienne et la pression pulmonaire.

Léon Fredericq (2), en publiant le procédé opératoire dont je me suis servi jusqu'à présent pour étudier la circulation pulmonaire, relate, à titre d'exemple, une expérience dans laquelle il comprime alternativement les veines caves au moyen de crochets placés sous elles.

Cet auteur constate, dans cette expérience, que la compression de la veine cave supérieure provoque une chute de pression dans la carotide. A l'ouverture de la

(1) *Traité de physique biologique*, *Cœur*. (*Cardiographie*, par Wertheimer, p. 346).
(2) Léon Fredericq, *loc. cit.*

veine, la pression remonte rapidement, dépasse son niveau normal, puis reprend bientôt sa valeur primitive.

La compression et la décompression de la veine cave inférieure provoquent les mêmes phénomènes, mais d'une façon plus accentuée.

HOFMOKL [1] avait déjà constaté antérieurement que la compression de la veine cave inférieure provoque rapidement une chute de pression dans la carotide et dans l'artère pulmonaire.

BAYET, dans son travail sur la circulation pulmonaire déjà cité plus haut, réalise aussi une expérience de compression légère de la veine cave inférieure. Mais il exécute cette expérience sur un chien à poitrine ouverte et soumis à la respiration artificielle. Il constate que la pression baisse dans l'artère pulmonaire et dans la carotide lors de la compression de la veine cave inférieure. La pression revient à son état normal dans les deux circulations lorsque l'on cesse de comprimer la veine.

J'ai repris l'étude de la compression des veines caves d'une façon détaillée, en employant le procédé de Léon FREDERICQ de la façon suivante :

J'opère toujours sur de grands chiens de 20 à 30 kilogrammes, anesthésiés par le chlorhydrate de morphine (1 centigramme par kilogramme d'animal). Canule dans la trachée, manomètre à mercure en rapport avec une carotide, parfois sphygmoscope dans la crurale, pneumographe de KNOLL autour de la poitrine.

Après avoir pratiqué une ouverture à la partie latérale gauche du thorax, comme il a été décrit plus haut, on isole au moyen du doigt les deux veines caves du tissu conjonctif qui les entoure. Le nerf phrénique droit est sectionné, afin d'éviter de l'exciter lors de la compression ou de la décompression des veines caves.

Pour comprimer les veines, on se sert de tiges métalliques effilées à une de leurs extrémités et fortement recourbées à l'autre, de façon à former un anneau fendu (fig. 10).

Il faut placer chaque veine cave dans un anneau. Pour réussir cette opération, on introduit la pointe de l'instrument dans l'intérieur du thorax et on l'enfonce en allant de dedans en dehors, à travers la partie droite du thorax et à l'endroit le plus favorablement situé par rapport à la veine que l'on veut introduire dans l'anneau. Ceci étant fait, l'anneau est disposé de façon que son plan soit parallèle à la veine. On soulève alors la veine et on la fait passer par la partie fendue de l'anneau. On fait exécuter un

(1) HOFMOKL, *Unters. über die Druckverhältnisse im grossen und kleinen Kreislaufe.* Wiener med. Jahrbücher, 1875, 316.



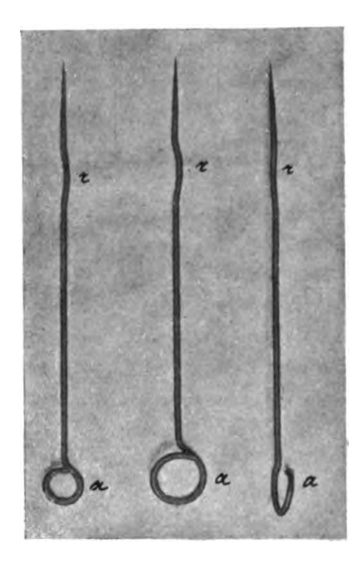


FIG. 10. — Tiges métallique destinées à produire l'occlusion temporaire des veines caves. Réduction au quart de la grandeur naturelle.
r, repère se trouvant à l'extérieur du thorax et indiquant la position de la tige. — *a*, anneau dans lequel la veine cave est placée.

quart de tour à ce dernier, de sorte que la veine se trouve alors dans l'anneau comme un doigt dans une bague.

On peut, de l'extérieur du thorax, faire tourner l'anneau. Suivant la position qu'il occupera, le cours du sang se fera librement ou sera complètement interrompu dans la veine.

Comme la partie de la tige qui se trouve à l'extérieur du thorax présente un point de repère, on peut toujours se rendre compte de la position occupée par l'anneau et, par conséquent, on pourra toujours savoir si la veine est ouverte ou fermée. Lorsqu'on s'est assuré que l'appareil fonctionne convenablement, on referme le thorax comme il a été dit plus haut.

Lorsque le chien est tout à fait remis, qu'il respire régulièrement et que sa pression carotidienne est redevenue à peu près ce qu'elle était avant l'ouverture du thorax, on peut commencer les expériences.

L'occlusion de l'une des deux veines caves réalisée de cette façon, provoque une chute de pression lente et progressive dans la carotide et dans la pulmonaire, accompagnée d'une diminution de l'amplitude du pouls et d'une augmentation de l'amplitude ou de la fréquence des mouvements respiratoires (fig. 11).

Lors de la désocclusion de la veine, la pression pulmonaire regagne rapidement son niveau normal. La pression carotidienne s'élève assez brusquement, dépasse la hauteur qu'elle avait avant l'occlusion de la veine, puis redescend à son niveau normal.

Le pouls et la respiration redeviennent également ce qu'ils étaient avant l'occlusion de la veine.

Tous ces phénomènes sont notablement plus marqués lorsqu'on opère sur la veine cave inférieure que lors de l'occlusion de la veine cave supérieure;

ce qui nous prouve que le débit de la veine cave inférieure est beaucoup plus considérable que celui de la veine cave supérieure.

Ces expériences réalisées chez des chiens à poitrine ouverte et soumis à la respiration artificielle, produisent les mêmes variations de pression carotidienne et pulmonaire.

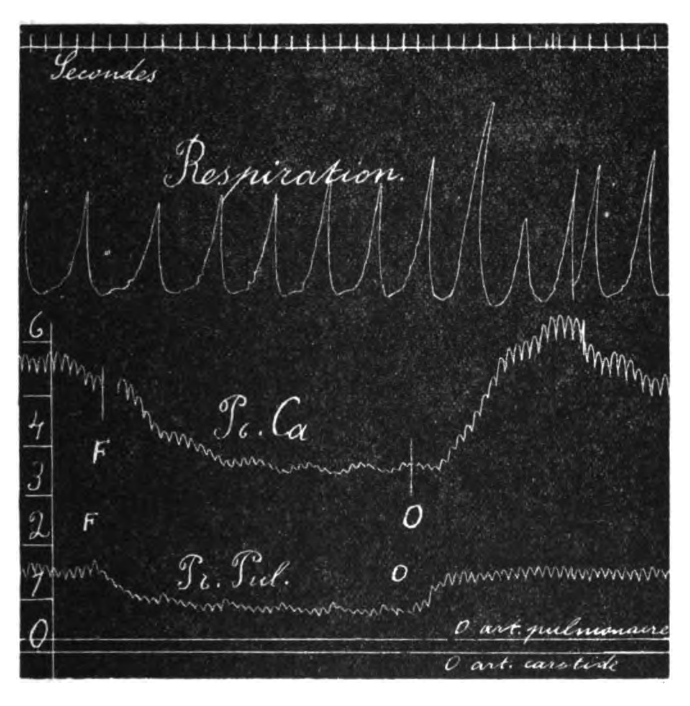


FIG. 11. — Chien de 24 kilogrammes. Morphine 24 centigrammes. Poitrine refermée. *F*, fermeture. — *O*, ouverture de la veine cave inférieure Après l'ouverture de la veine cave inférieure, la pression pulmonaire regagne d'emblée son niveau normal; la pression carotidienne le dépasse d'abord. — *Pr. Ca.*, pression carotidienne. — *Pr. Pul.*, pression pulmonaire.

VII. — Durée totale de la circulation. Débit du cœur.

« On appelle, depuis HERING, vitesse ou durée totale de la circulation, le temps qu'une particule de sang met à parcourir complètement le double cycle de la grande et de la petite circulation. Ce sera, par exemple, le temps qui s'écoule entre deux passages successifs d'un globule sanguin au même endroit de l'appareil vasculaire (1) ».

(1) LÉON FREDERICQ. Article *Circulation* du *Dictionnaire de physiologie* de Charles RICHET, 1898, III, 823.

De nombreux auteurs ont cherché à déterminer ce temps en employant les procédés les plus variés Nous renvoyons pour l'historique de la question à l'article « Circulation » du dictionnaire de physiologie de Charles RICHET.

Tous les auteurs qui ont cherché à se rendre compte de la valeur du débit systolique ont rapporté leurs calculs à l'homme. Pour montrer combien les données trouvées par ces auteurs diffèrent, nous allons résumer dans le tableau suivant les chiffres qu'ils admettent pour la quantité de sang qu'un ventricule lance dans la circulation à chaque systole.

Thomas Young	45 grammes.
Volkmann	188 —
Vierordt	180 —
Huxley	100 —
Fick	50-73 —
Hoorweg	47 —
Zuntz	60 centimètres cubes.
Tigerstedt	50-100 —

Les données fournies par les différents expérimentateurs sont donc des plus variables : elles oscillent entre 45 et 188 grammes, c'est-à-dire du simple au quadruple.

Etant donnée cette discordance entre les auteurs, il nous a paru intéressant d'apporter de nouvelles données obtenues au moyen d'un procédé non encore employé pour ces recherches.

Tout d'abord, faisons remarquer, avec TIGERSTEDT, que si l'on entend, comme on le fait généralement, par durée totale moyenne de la circulation, le temps nécessaire pour qu'une particule de sang parcoure le double cycle de la grande et de la petite circulation, on ne peut appliquer cette donnée au calcul du débit du ventricule.

Ce temps est excessivement variable d'une particule de sang à l'autre. Suivant qu'un globule sanguin est situé à la périphérie d'un vaisseau ou à son centre, suivant l'endroit du corps par où il passera, le temps qu'il lui faudra pour revenir à son point de départ variera énormément.

Ce temps variera encore d'un moment à l'autre suivant la plus ou moins grande constriction des dernières ramifications artérielles.

Il est donc absolument impossible de déterminer le temps moyen qu'une particule de sang met à parcourir les deux circulations.

Il nous semble qu'il serait de beaucoup préférable d'appeler durée moyenne

totale de la circulation, le temps qu'il faut pour qu'une masse de sang égale à la masse totale du sang du corps passe par une section quelconque de l'arbre circulatoire, par exemple par l'aorte.

Rappelons que nous avons déterminé la quantité de sang que le cœur et les poumons réunis renferment et le rapport qui existe entre cette quantité et la masse totale du sang du corps. Nous avons établi que, chez le chien, ce rapport est égal à $^1/_7$.

Si nous pouvons déterminer le temps nécessaire pour que le sang contenu dans le cœur et les poumons se soit complètement renouvelé, nous aurons tous les éléments nécessaires pour déterminer la durée totale de la circulation (1) et le débit du cœur.

En effet, le temps nécessaire pour que le sang du cœur et des poumons se soit renouvelé, c'est le temps qu'il faut au ventricule pour chasser devant lui une quantité de sang égale à celle que le cœur et les poumons contiennent. Or, le cœur et les poumons renferment la septième partie de la masse totale du sang du corps. Donc le ventricule mettra sept fois autant de temps pour chasser devant lui toute la masse du sang du corps, qu'il n'en faut pour que le sang contenu dans le cœur et les poumons se renouvelle.

Cette donnée, nous pouvons l'obtenir, tout au moins d'une façon approximative, grâce à nos expériences d'occlusion et surtout de désocclusion des veines caves.

Nous avons vu à propos de ces expériences que ce n'est qu'un certain temps après l'occlusion d'une veine cave que la pression s'abaisse dans la carotide. De même, ce n'est que quelques secondes après l'ouverture de la veine préalablement oblitérée, que la pression commence à remonter dans la carotide. La pression ne commence à se modifier dans la carotide que lorsque le sang qui arrive à l'oreillette droite immédiatement après l'occlusion ou la désocclusion de la veine, est arrivé à la carotide. Donc le temps qui s'écoule entre le moment de la fermeture ou de l'ouverture de la veine et le moment où la pression commence à se modifier dans la carotide, sera le temps que les particules de sang animées de la plus grande vitesse ont mis à traverser le cœur et les poumons (2).

(1) En donnant à cette expression le sens que nous croyons préférable de lui attribuer.

(2) Nous négligeons le temps nécessaire pour parcourir la crosse de l'aorte, ce temps étant excessivement court. La vitesse du sang dans l'aorte est de 50 centimètres par seconde.



L'occlusion de la veine ne nous permet pas d'en déterminer davantage. Pendant toute la durée de l'occlusion, la pression s'abaisse dans la carotide parce que le sang s'accumule dans le territoire vasculaire dont la circulation de retour est entravée. Mais il n'en est pas de même de la désocclusion. Pendant l'occlusion de la veine cave inférieure, surtout le cœur droit et par suite le cœur gauche ne reçoivent presque plus de sang. La pression carotidienne est donc très faible.

Au moment de l'ouverture de la veine, le cœur droit se remplit de sang. Si ce sang se transmettait sans retard au cœur gauche et tout d'un coup, la pression carotidienne remonterait brusquement et atteindrait d'emblée son maximum.

En réalité, ce maximum n'est atteint qu'au moment où le cœur gauche lance dans l'aorte le sang que le cœur droit a reçu au moment de l'ouverture de la veine cave. Par conséquent, le temps qui s'écoule entre le moment de l'ouverture de la veine cave et le temps où la pression atteint son maximum dans la carotide est le temps nécessaire pour que le sang qui était contenu dans le cœur et dans les poumons se soit complètement écoulé et ait été remplacé par une nouvelle quantité de sang.

C'est précisément la donnée qui nous manquait tantôt pour pouvoir déterminer la durée totale de la circulation.

Il nous reste cependant un doute sur la question de savoir si, dans les conditions normales, ce temps est bien le même que dans nos expériences. Dans celles-ci, pendant l'occlusion de la veine cave inférieure, la quantité de sang qui se trouve dans le cœur et les poumons est diminuée.

Il est donc possible que le sang qui arrive dans le cœur droit aussitôt après l'occlusion de la veine mette moins de temps que normalement pour arriver à la carotide.

Cependant, aucune des méthodes employées jusqu'ici pour calculer la vitesse de la circulation n'étant à l'abri de tout reproche, si nous voulons avoir des données sur cette question, nous devons bien nous contenter de résultats approximatifs.

Cette réserve étant faite, voyons le résultat des expériences.

Expérience I.

Chienne de 25 kilogrammes. Veine cave inférieure dans l'anneau. Poitrine refermée.

On fait dix expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave inférieure. Le temps qui s'écoule entre le moment de l'ouverture de la veine et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum est trouvé successivement égal à 7": 6,75"; 6"; 6,5"; 6"; 6 5"; 6,25"; 7"; 6"; 5,5".

Donc en moyenne : 6,35 secondes.

Nous pouvons donc admettre que, chez ce chien, la durée totale de la circulation cardio-pulmonaire est égale à 6,35 secondes.

Expérience II.

Chien mâle de 43 kilogrammes, préparé comme dans l'expérience I.

On fait onze expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave inférieure. Le temps qui s'écoule entre le moment de désocclusion de la veine cave et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum est égal à 9"; 7,5"; 9"; 8,25"; 8,5"; 7,5"; 7,5"; 7,25"; 8"; 7,35"; 7".

Donc en moyenne : 7,5 secondes.

Chez ce chien, la durée totale moyenne de la circulation cardio-pulmonaire est égale à 7,5 secondes.

Expérience III.

Chien mâle de 17 1/2 kilogrammes, préparé comme plus haut.

On fait cinq expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave. Le temps qui s'écoule entre le moment de la désocclusion de la veine et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum dans la carotide est successivement égal à 5,5"; 5,5"; 6"; 6"; 5,5".

Donc en moyenne : 5,7 secondes.

Expérience IV.

Chien mâle de 30 kilogrammes, préparé comme les précédents.

On fait trois expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave inférieure.

Temps qui s'écoule entre le moment de la désocclusion de la veine et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum : 5,25"; 4,25"; 5,5".

Donc en moyenne : 5 secondes.

Durée totale de la circulation cardio-pulmonaire : 5 secondes en moyenne.

Expérience V.

Chien mâle de 22 kilogrammes, préparé comme les précédents.

Quatre expériences d'occlusion et de désocclusion des veines caves sont faites successivement. Le temps qui s'écoule entre le moment de la désocclusion de la veine et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum est égal à 5,5", 4,75", 5,5", 5,5".

Donc en moyenne : 5,25 secondes.

La durée moyenne totale de la circulation cardio-pulmonaire a donc été ici de 5,25 secondes.

Expérience VI.

Chienne de 24 kilogrammes, préparée comme les précédents.

Trois expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave inférieure.

Temps qui s'écoule entre le moment de la désocclusion de la veine et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum : 5''; 6,5''; 6,25''.

Donc en moyenne : 5,75 secondes.

Durée moyenne totale de la circulation cardio-pulmonaire : 5,75 secondes.

Expérience VII

Chien mâle de 26 kilogrammes, préparé comme les précédents.

Trois expériences successives d'occlusion et de désocclusion de la veine cave inférieure.

Temps qui s'écoule entre le moment de l'ouverture de la veine cave inférieure et le moment où la pression carotidienne atteint son maximum 6'' : 5,5'' : 6,25''.

Donc en moyenne : 5,91 secondes.

Durée moyenne totale de la circulation cardio-pulmonaire : 5,91 secondes.

Si nous prenons la moyenne de nos sept expériences, nous constatons que la durée moyenne de la circulation cardio-pulmonaire a été de 5,92'', soit, en chiffres ronds, six secondes.

Le poids moyen de nos chiens est de 26 kilogrammes.

Donc en un temps voisin de six secondes, le ventricule droit ou le ventricule gauche, puisque le débit des deux ventricules est forcément le même, le ventricule, disons-nous, débite la quantité de sang contenue dans le cœur et les poumons. Or cette quantité est égale à $^1/_7$ de la masse totale du sang du corps. Donc, en sept fois six secondes ou quarante-deux secondes, le ventricule débiterait une quantité de sang égale à la masse totale du sang du corps.

Donc la durée totale de la circulation serait, chez un chien de 26 kilogrammes, égale à quarante-deux secondes.

Le corps d'un chien de 26 kilogrammes contient 26 000 : 13, soit 2 000 grammes de sang.

Chez le chien, le nombre de pulsations cardiaques par minute est de 90 à 100. [1].

En quarante-deux secondes, le cœur du chien exécute donc (42 : 60) × 100, soit soixante-dix pulsations cardiaques.

Donc, en soixante-dix pulsations, le ventricule lancerait 2 000 grammes de sang ; en une pulsation, il lancerait en moyenne 2 000 : 70, soit $28^{gr},55$ de sang.

Vierordt et les auteurs qui l'ont suivi rapportent à l'homme leurs calculs de débit du cœur et de durée totale de la circulation. Ils se basent sur ce fait que, chez les différents animaux, le nombre de pulsations cardiaques exécutées pendant la durée de la circulation est sensiblement le même.

Si nous admettons cette manière de voir, nous pourrons dire que chez l'homme la durée totale de la circulation ne s'écarte pas trop de la durée de soixante-dix révolutions cardiaques ou une minute.

Si nous admettons encore que, chez l'homme, la masse de sang est de 5.000 grammes, nous trouverons que le débit du ventricule est égal à 5.000 : 70, soit 71 grammes par pulsation.

Ce chiffre se rapproche sensiblement du chiffre trouvé par Zuntz (60 cent. cubes) et de ceux de Tigerstedt, qui admet que, chez l'homme, le débit du ventricule est de 50 à 100 cent. cubes par pulsation.

Notre chiffre s'écarte notablement des anciens chiffres trouvés par Volkmann et Vierordt, qui admettaient qu'à chaque pulsation le ventricule gauche lance dans l'aorte 188 ou 180 grammes de sang.

Résumé.

L'auteur pratique chez le chien l'ouverture latérale temporaire du thorax, ce qui permet de fixer un manomètre dans l'artère pulmonaire, de placer éventuellement des ligatures sur les veines caves, etc, et de refermer ensuite la poitrine de l'animal, en rétablissant le vide pleural et les conditions normales de la circulation. Le chien se remet à respirer normalement et spontanément.

L'auteur arrive aux conclusions suivantes :

1. Chez le chien, on peut oblitérer l'artère pulmonaire gauche sans modifier en rien la pression carotidienne ni la respiration.

(¹) Charles Richet, *Dictionnaire de physiologie*, 1898, III, article *Chien*, 502.



2. Chez le chien, la pression dans l'artère pulmonaire monte pendant l'inspiration, descend pendant l'expiration, à cause de l'accélération des pulsations du cœur pendant l'inspiration.

3. Si le rythme cardiaque est régulier, l'oscillation respiratoire de la pression pulmonaire varie avec le rythme respiratoire.

4. Chez le chien, la courbe respiratoire de la pression sanguine marche dans le même sens dans les deux circulations.

5. Lorsque les pneumogastriques sont sectionnés, à l'inspiration la pression s'abaisse dans l'artère pulmonaire pendant qu'elle monte dans la carotide.

6. L'oscillation respiratoire de la pression sanguine est, au point de vue absolu, plus haute dans la carotide que dans l'artère pulmonaire ; mais comparées à leurs pressions respectives, les oscillations respiratoires sont notablement plus considérables dans l'artère pulmonaire que dans la carotide.

7. A l'état physiologique, la valeur de la pression qui règne dans l'artère pulmonaire varie, chez le chien, entre 14 et 26 millimètres de mercure. Elle est en moyenne de $19^{mm},9$ de mercure.

8. Le rapport qui existe entre la pression qui règne dans l'artère pulmonaire et celle de la carotide, est en moyenne de $^1/_{5.9}$.

9. L'action vaso-constrictive pulmonaire du sympathique est bilatérale et non unilatérale, comme le pense François Franck.

10. L'asphyxie produit toujours une hausse de pression dans l'artère pulmonaire, soit qu'on la produise en suspendant la respiration artificielle chez les chiens à poitrine ouverte, soit qu'on obtienne en faisant respirer de l'hydrogène ou en oblitérant la trachée d'un animal à poitrine fermée.

11. L'occlusion de la trachée provoque une augmentation formidable de la valeur des courbes respiratoires de la pression dans l'artère pulmonaire. Ces courbes, vers la fin de l'asphyxie, peuvent atteindre une valeur de 100 millimètres de mercure.

12. Les poumons du chien contiennent plus de sang pendant l'inspiration que pendant l'expiration.

13. Les poumons du chien contiennent en moyenne $^1/_{10}$ de la masse totale du sang de son corps.

14. Le cœur considéré en son entier contient environ deux fois plus de sang à la fin de la diastole qu'à la fin de la systole.

15. Le cœur contient en moyenne $^1/_{22}$ de la masse totale du sang du corps.

16. Le cœur et les poumons réunis contiennent en moyenne $^1/_7$ de la masse totale du sang du corps.

17. L'occlusion d'une des veines caves produit une chute de pression dans la carotide et dans l'artère pulmonaire ; elle produit une diminution de l'amplitude du pouls et une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires.

18. La veine cave inférieure a un débit notablement supérieur à celui de la veine cave supérieure.

19. Chez un chien de 26 kilogrammes, la durée de la circulation cardio-pulmonaire se rapproche en moyenne de six secondes.

La durée totale de la circulation est approximativement de quarante-deux secondes et chaque ventricule lance à chaque systole environ 28 grammes de sang dans la circulation.

20. Si l'on admet l'exactitude de ces chiffres et si l'on peut les rapporter à l'homme, la durée totale de la circulation est d'environ une minute et un ventricule débite en moyenne 70 grammes de sang à chaque systole.

[612.821.8] [Q 3030]

LES FONCTIONS SPATIALES, OBJECTIVANTES, LOCALISANTES DES ORGANES DES SENS, ENVISAGÉES A UN POINT DE VUE EXCLUSIVEMENT PHYSIOLOGIQUE.

PAR J. P. NUEL.

Une réaction est en train de se produire contre ce qu'on appelle l'abus de la psychologie en physiologie des organes des sens, surtout pour ce qui regarde les animaux. Des signes révélateurs de cette tendance sont donnés notamment par les mots « *géotropisme*, *galvanotropisme*, *chimiotropisme*, *phototropisme* », etc., dont l'emploi marque très bien l'intention d'exclure tout élément psychique (sensations, volitions, etc.) dans la production des phénomènes ainsi désignés. A l'heure actuelle, on va plus loin dans cette direction.

Les auteurs qui se sont mis à la tête du mouvement relèvent les inconséquences qu'on commet et les erreurs auxquelles on s'expose en attribuant des sensations aux animaux, ainsi que toutes les qualités psychiques que notre sens intime nous révèle chez nous, Hommes, et surtout en les faisant agir en vertu des motifs psychiques qu'un sens intime (humain) non rompu à l'analyse physiologique révèle comme « causes » de nos mouvements à nous, hommes. Ils arrivent à formuler qu'il faut s'abstenir de parler, à propos des animaux, de sensations, et en général des catégories psychiques humaines; qu'il n'y a pas de psychologie comparée, mais seulement une physiologie comparée du système nerveux ou biologie comparée, attendu que nous ne saurons jamais rien de certain touchant les sensations, etc. des animaux. Ce qui, bien entendu, ne veut pas dire qu'il n'y ait pas de qualités psychiques chez les animaux, mais que nous n'en saurons jamais rien de certain, et que tout ce qu'on en dit n'a abouti qu'à des suppositions, et à rien de plus. LE DANTEC (1) a très bien posé les principes de cette nouvelle école en Biologie comparée, et VON UEXKÜLL (2) en a fourni un syllabus aussi inattaquable pour le fond que concis par la forme.

Nous avons essayé (3) de décrire dans leurs grands linéaments, les fonctions visuelles des animauux d'après ces principes, c'est-à-dire à un point de vue exclusivement physiologique, sans utiliser de notions ni même de termes psychologiques, mais en faisant état uniquement des propriétés fondamentales de toute

(1) LE DANTEC, *La matière vivante*; Encyclop. scient. des aide-mémoires. Paris (sans date).

(2) UEXKÜLL, S. (VON), *Ueber die Stellung der vergleich. Physiol. zur Hypothese der Thierseele*. Biol. Centralbl., 1900, XX, 497.

(3) NUEL, J. P., *La Vision*; Biblioth. internat. de psychologie expérimentale, publiée par le Dr Toulouse. Paris, Octave Doin, 1904 (à l'impression).

matière vivante (irritabilité, conductilité, contractilité), propriétés derrière lesquelles personne ne cherche plus aujourd'hui un élément psychique fourni par l'introspection.

Dans cette description nous avons adopté et complété, au fur et à mesure des besoins, la nouvelle nomenclature proposée à l'usage de la biologie comparée par TH. BEER, BETHE et VON UEXKÜLL (1). Une entreprise de cette espèce n'est en effet possible que par la création d'une terminologie nouvelle, qui nous dispense d'employer le même nom pour désigner et un processus physiologique et l'état psychique qui l'accompagne, c'est-à-dire deux ordres de phénomènes absolument différents. Le mot *sensibilité*, par exemple, est employé pour désigner d'une part la propriété qu'ont les corps vivants d'être modifiés physiquement par les agents externes, et d'autre part la faculté de notre sens intime d'être affecté d'une certaine manière. Une foule d'auteurs, et des meilleurs, commencent par bien distinguer les deux choses ; mais bientôt, comme par un tour de passe-passe, et malgré eux, la *sensibilité physiologique* est devenue la *sensibilité psychique* et vice-versa : ils se sont laissés prendre eux-mêmes à l'impropriété des termes qu'ils emploient.

Les mots « *excitation* », « *excitabilité* », « *irritation* », « *irritabilité* », « *sensible* » « *sensibilité* », ont été si souvent définis et distingués l'un de l'autre, qu'il n'y a plus moyen de s'y retrouver.

Dans la terminologie nouvelle, le mot « *réception* » est appliqué au processus (chimique ou physique) dans la terminaison périphérique d'un nerf centripète ou dans l'« *organe récepteur* ». Il y a des organes tango-récepteurs, des organes photo-récepteurs, des organes chémo-récepteurs, etc. Les mouvements observés à la suite des réceptions sont des « *réactions* » (ou « *cinèses* »). Il y a des photo-réactions, de stato-réactions, des tango-réactions, etc. Les photo-réactions sont des photo-réflexes, plus ou moins compliqués, etc., etc.

Un côté faible des raisonnements avancés par les partisans de la nouvelle école en biologie, c'est que d'une manière plus ou moins explicite, ils prétendent les appliquer à la seule biologie comparée. Dès lors, on se heurte à ce principe qui dit qu'il n'y a pas de différence essentielle entre la physiologie comparée et la physiologie humaine, l'une passant insensiblement dans l'autre.

Faut-il néanmoins faire de la physiologie des organes des sens chez l'homme une science à part, afférente plus ou moins à la psychologie, ainsi que du reste cela en a l'air, à voir l'exposé habituel, classique, de ces matières ? On n'y parle à tout bout de champ que de sensations (subjectives), de mouvements provoqués par ces sensations, par des volitions ou par d'autres catégories psychiques (plaisir, déplaisir, etc.) qu'on fait dériver des sensations d'après des procédés inventés et décrits par la psychologie classique. Or, s'il en devait être ainsi, si la physiologie

(1) TH. BEER, A. BETHE et I. VON UEXKÜLL, *Vorschläge zu einer objectivirenden Nomenklatur in der Physiologie des Nervensystems*, Biol. Zentralblatt, 1899, XXI, 517, et Centralbl. f. Physiol. 1899, XIII.

des organes des sens chez l'homme devait comme dans le passé, rester à cheval sur la physiologie purement expérimentale et la psychologie introspective, il serait fort à craindre que la tendance nouvelle en biologie comparée ne repose sur une erreur imputable à ses principes fondamentaux.

Nous sommes d'avis, et nous espérons en fournir la preuve, que si à première vue la « réforme » semble être applicable à la seule biologie comparée, c'est que la doctrine courante en physiologie des organes des sens, chez l'homme, part d'un principe contestable.

Chez les animaux, la physiologie des organes des sens peut et doit se borner à étudier, à décrire les processus physiologiques, d'ordre physique, provoqués dans l'organisme à la suite des diverses réceptions. Chez l'homme, elle a la même tâche à remplir; mais nous avons à y tenir compte d'un élément de plus, révélé par le sens intime, c'est-à-dire nous devons tenir compte des sensations et des autres catégories psychiques. Quelque légitimes que soient les réserves qu'on doive faire touchant la portée des données du sens intime, et malgré que ces données ne soient certaines que pour chacun de nous individuellement, il est impossible de les considérer comme non existantes. La question est seulement de savoir quelle place ces données du sens intime doivent occuper logiquement en physiologie, quels rapports nous devons statuer entre ces données et les processus physiologiques.

Pour établir les principes, il convient ici de réduire le problème à ses éléments. Quels sont donc les détails fondamentaux de tout processus provoqué par une réception ?

Le terme ultime est généralement un mouvement résultant d'une contraction musculaire. Or, la contraction musculaire est provoquée par l'arrivée de l'influx nerveux au muscle. Mais l'influx nerveux ne naît pas spontanément dans le nerf; il a sa source dans un processus physiologique des cellules nerveuses, qui de leur côté sont mises en activité par l'influx nerveux d'un nerf centripète; et ce dernier a été sollicité par sa terminaison périphérique, influencée à son tour, excitée par un agent physique quelconque. Il y a certes encore bien des inconnues dans cette série de processus, enchaînés l'un à l'autre. Chez l'homme notamment, la complication de la phase cérébrale de ces processus semble souvent défier toute imagination. Mais nous en savons assez pour pouvoir affirmer que lorsque nous aurons élucidé la nature de tous ces processus, nous aurons du même coup saisi entre eux des relations absolument obligées; nous connaîtrons le « pourquoi » d'un chacun d'eux dans le sens de la conservation de l'énergie cosmique. Le processus dans l'un des anneaux de cette chaîne physico-physiologique est « cause » de celui qui suit, et « effet » de celui qui précède. Cette chaîne est continue d'un bout à l'autre, depuis l'organe récepteur jusqu'à l'organe effecteur, et cela chez l'homme aussi bien que chez l'animal.

A cela vient donc s'ajouter, chez l'homme au moins, le fait interne, révélé par le sens intime, savoir la sensation (et les autres catégories psychiques). Il surgit chaque fois que l'influx nerveux, suscité dans un organe récepteur, arrive dans une partie

déterminée de l'écorce cérébrale. La sensation est donc aussi une réaction, mais une réaction d'une espèce particulière : c'est une réaction psychique. On dit généralement que la réception, ou encore le processus nerveux qui suit la réception, en est la cause. Mais il saute aux yeux que cette causalité est d'un tout autre ordre que celle qui relie entre eux les processus physiologiques signalés plus haut, et qui est conforme à la loi de la conservation de l'énergie cosmique. Si vous voulez, l'une est une causalité physique, et l'autre une causalité psychique. Ainsi apparaît encore une fois l'inconvénient résultant de l'emploi d'un même terme dans deux sens essentiellement différents. Avec VON UEXKÜLL, nous sommes d'avis que seul un esprit superficiel peut voir dans une sensation une forme de l'énergie physique. Lors de la genèse de la sensation, il n'y a pas transformation d'une parcelle de l'énergie physique dans la sensation : il n'y a pas d'équivalent sensoriel de la chaleur ou de l'électricité. Il n'y a aucun rapport « connaissable » entre la qualité de la sensation et le processus nerveux qui lui donne naissance. Nous connaitrions à la perfection idéale le fonctionnement de l'écorce cérébrale, que cela ne nous dirait pas « pourquoi » naît la sensation, pourquoi naît ici telle sensation, et là telle autre; nous ne le saurions pas comme nous saurons un jour « pourquoi » l'arrivée de l'influx nerveux au muscle en provoque la contraction, pourquoi dans telle glande l'influx nerveux provoque telle sécrétion; nous ne le saurons jamais comme nous savons pourquoi une pression exercée à l'aide de la main sur un levier d'une locomotive fait avancer un train. Et ce qui est vrai de la sensation est vrai également des autres catégories psychiques. Tout ce que nous pouvons dire dès aujourd'hui, c'est que chaque état psychique est lié à une certaine phase du processus nerveux central; qu'il nait à l'occasion de cette phase, à laquelle il est lié par la causalité psychique, dont la nature nous échappe et selon toutes les apparences nous échappera toujours complètement. C'est ce que nous exprimons en disant (avec MAUDSLEY) que le fait psychique est l'*épiphénomène psychique* d'une réaction, ou plutôt d'une certaine phase nerveuse d'une réaction.

La physiologie, science expérimentale, doit prendre le fait psychique comme donné par le sens intime, elle doit s'interdire de discuter sur la nature du fait psychique et sur les relations existant éventuellement entre divers états psychiques. Elle aura à déterminer la phase exacte de chaque cinèse nerveuse qui est accompagnée du fait psychique, à rechercher les conditions physiologiques qui influent sur lui; en d'autres mots, elle aura à élucider le déterminisme physiologique des états de conscience.

— Cette tâche est immense.

— Certaines de ces questions sont souvent réunies sous le nom de psycho-physiologie, ou plutôt de psycho-physique. Pour autant que la psycho-physique conduit à des vérités bien établies, elle est une partie intégrante de la physiologie.

Ajoutons tout de suite que tout en nous interdisant de raisonner sur l'essence des états psychiques, il est une chose que nous devons revendiquer comme un droit imprescriptible, c'est le droit et le devoir de constater si un état psychique existe oui ou non. Pas n'est besoin à cet effet de savoir métaphysiquer doctement; l'évidence immédiate que donne le sens intime est seule décisive en ces matières. Or, quelque

banale et superflue que paraisse cette remarque, on est loin de s'y conformer toujours; nous n'en citons pour preuve que les fameuses « sensations inconscientes ».

Trois éléments d'une réaction provoquée par une réception s'imposent à l'observation de la foule avec une évidence absolue : l'agent physique, la réaction ultime et le fait psychique. Les deux premiers sont révélés par les sens externes, le dernier par le sens intime. La mentalité de la foule et certaines spéculations philosophiques admettent entre ces trois éléments des relations de causalité qui doivent forcément pécher sous plus d'un rapport, vu qu'en les établissant, on ignorait (réellement ou de parti pris) les cinèses nerveuses, qui ont cependant une importance prépondérante dans toutes ces questions. De plus, en les établissant, on néglige le plus souvent l'un des trois termes : en parlant des sensations on néglige les réactions physiologiques ultimes; et en parlant de ces réactions, on néglige les réceptions.

Les sensations sont généralement envisagées sans qu'on tienne compte des réactions physiologiques; on regarde les sensations comme l'aboutissant ultime et unique, comme le « but » physiologique, comme l'utilité ou la raison d'être de tout processus récepteur. Ceci est une erreur profonde, l'aboutissant ultime d'un processus physiologique, sa raison d'être physiologique (ou phylogénique) ne pouvant être qu'un autre processus physiologique.

L'erreur que nous signalons a pu s'accréditer parce que souvent il faut une attention particulière pour reconnaître la réaction ultime, motrice. Celle-ci peut être plus ou moins masquée.

D'autre part, le même « sens vulgaire » voit dans certains états de conscience, dans la « représentation », dans la « volonté » etc., la cause réelle de diverses réactions (motrices). Ceci est aussi peu légitime que d'attribuer à l'agent physique les qualités sensorielles. Pour nous, physiologistes, la volonté ni aucun autre état psychique ne peut être la « cause » réelle, physiologique, d'un mouvement.

" La volition n'est la cause de rien ", suivant l'expression lapidaire de RIBOT. — L'opinion contraire s'est accréditée surtout parce qu'il est souvent difficile de déterminer la réception qui a produit une réaction donnée [1].

La psychologie " officielle " enseigne que le fait psychique élémentaire, fondamental, irréductible, serait la sensation kantienne, la sensation en soi, sans extériorisation aucune. Tous les autres états psychiques, telle la représentation, la volonté, seraient dérivés des sensations, seraient le résultat d'une espèce de combinaison entre plusieurs sensations. L'école dominante en physiologie a en cela emboîté le pas à la psychologie. Elle estime notamment que les faits d'extériorisation seraient compliqués, comparés à ceux des sensations. Celles-ci seraient en quelque

[1] Si on pouvait supprimer tout état psychique, sans toucher à l'intégrité anatomique et physiologique du système nerveux, rien ne serait changé aux diverses fonctions et réactions. Nous pensons que l'expérience est irréalisable. Cependant, certains faits de " vision inconsciente ", chez les hystériques, sembleraient être des exemples de ce genre.

sorte les matières premières, les pierres à l'aide desquelles seraient construits les premiers, qui n'existeraient pas sans les sensations. — Cependant, en y regardant de plus près, il se trouve des cas où notre sens intime nous renseigne des extériorisations, des perceptions spatiales, sans sensations correspondantes. Or, telle est l'autorité acquise en physiologie par ces théories dites métaphysiques, que dans ces cas on suppose des " sensations inconscientes ". Comme s'il pouvait y avoir une sensation sans conscience. Ce serait évidemment comme un corps tombant sans pesanteur. De nouveau GALIEN a raison contre la nature !

Nous allons montrer que, dans certains cas, des notions spatiales surgissent alors qu'il n'y a pas de sensations correspondantes, puis que dans le cas où un organe des sens fournit et des sensations, et des perceptions spatiales, celles-ci ne sont pas édifiées à l'aide des sensations. Des exemples du premier cas nous sont donnés par le " sens de l'équilibre " et par le " sens musculaire ". L'organe tactile et l'organe visuel sont des exemples de la seconde espèce. — Nous montrerons que toutes les localisations peuvent et doivent être envisagées comme de simples épiphénomènes psychiques de certaines réactions motrices, et non comme le but des innervations centripètes correspondantes ; puis nous montrerons comme quoi, contrairement à la manière de voir presque générale, les causes physiologiques de ces réactions ne sont pas données dans les épiphénomènes psychiques correspondants.

Nous arrivons ainsi à une conception, à une définition des organes des sens différente de celle admise généralement. Au lieu d' « organes des sens », il conviendrait de parler d' « organes réacteurs », ou « réceptivo-réacteurs », car chacun d'eux comprend toute la chaîne physiologique esquissée plus haut. Les organes réacteurs ultimes (muscles, etc.) en font partie au même titre que les organes récepteurs

Dans l'exposé que nous allons faire, nous nous attacherons surtout au sens de l'équilibre et au sens visuel. Le sens de l'équilibre est celui qui dès maintenant se prête le mieux à être envisagé de la manière indiquée. Le sens visuel, spatial par excellence, semble au premier abord ne pas pouvoir être envisagé ainsi. C'est un de ceux dont les sensations paraissent être le but véritable des innervations centripètes, et dont les réactions se soustraient aisément à l'attention.

Lorsque nous aurons montré que l'extériorisation visuelle peut être envisagée à un point exclusivement physiologique, nous aurons levé l'obstacle principal qui toujours s'est opposé à envisager de même le sens tactile et le sens musculaire. Pour ce qui est de ces deux derniers organes des sens, nous nous bornerons pour le moment à faire entrevoir qu'ils fonctionnent d'après le même plan que le sens de l'équilibre et le sens visuel.

DES STATO-RÉACTIONS (SENS DE L'ÉQUILIBRE).

Les terminaisons du nerf vestibulaire, dans les ampoules des canaux semi-circulaires, et probablement dans l'utricule et le saccule, sont des organes récepteurs dont le fonctionnement normal provoque des réflexes importants

sur le système musculaire, des réflexes somatiques dont le résultat global est le maintien de l'équilibre vertical du corps, d'où le nom de *stato-réflexes* qu'on donne à ces réactions. L'excitant externe qui provoque habituellement ces réceptions est la pesanteur, par son action sur l'endolymphe : les stato-réflexes sont des espèces de géotropies ou de géo-réflexes.

Rappelons à grands traits quelques faits bien établis.

Si le corps (ou la tête) s'incline dans une direction, l'endolymphe et les statolithes se déplacent légèrement, virtuellement si on veut, dans au moins un des trois canaux semi-circulaires, et froissent les cils qui surmontent l'épithélium stato-récepteur (par un mécanisme intime qui n'est pas tout à fait élucidé) La réception qui en résulte provoque un mouvement de redressement, avec un caractère de nécessité presque absolu, un stato-réflexe bien déterminé. L'inclinaison du corps dans un autre sens excite une autre partie de l'épithélium stato-récepteur, et par son intermédiaire, la contraction réflexe d'autres muscles du corps. Chaque partie de l'épithélium stato-récepteur a une " motricité somatique „ bien déterminée. On peut parler de cette motricité à peu près comme de celle d'une partie de l'écorce cérébrale.

Dans des circonstances spéciales, chez l'homme surtout, le stato-réflexe lié à la réception d'une partie de l'épithélium stato-récepteur peut ne pas se produire, notamment par frénation cérébrale ; mais il n'en existe pas moins dans sa portion nerveuse.

Les photo-réceptions, les tango-réceptions, et paraît-il, les réceptions dites du sens musculaire, contribuent aussi, dans une mesure insuffisamment connue, à produire des stato-réflexes; mais plus accessoirement, en ordre subsidiaire en quelque sorte. Nous n'y insisterons pas ici.

Cette complication rend plus difficile la compréhension des choses. — De plus, dans les expériences sur les animaux, il peut être difficile de distinguer entre les phénomènes dus à une réception véritable et les phénomènes résultant de la suppression de stato-réceptions qui se produisent normalement. D'autres inconnues existent encore dans le problème; par exemple on discute le point de savoir si les stato-réceptions n'exercent leur action que lors des modifications survenant dans l'équilibre statique de l'endolymphe, ou bien si elles exercent également une action tonique continue (tonus musculaire labyrinthique) sur les muscles du corps. Tout cela n'empêche que le vestibule de l'oreille interne ne soit reconnu dès maintenant comme hébergeant un organe stato-récepteur dans le sens défini plus haut.

Exceptionnellement, chez l'homme, plus souvent chez les animaux à locomotion très rapide, lors des mouvements non rectilignes par exemple, ce qu'on appelle la force centrifuge agit également sur les organes stato-récepteurs, concurremment avec la pesanteur, et provoque des stato-réflexes. C'est ainsi qu'emporté dans un carrousel, le corps s'incline en dedans; c'est ainsi encore que le cheval et son cavalier s'inclinent vers l'intérieur du manège, comme si les deux ne faisaient qu'un corps,

animé d'un seul stato-réflexe. Le corps s'incline comme s'il était dirigé, dressé par une force résultant de la pesanteur et de la force centrifuge. — Lors d'une translation rectiligne très rapide, par exemple, les gens emportés dans le " cercle de la mort " (sur rails), ne peuvent s'empêcher de se pencher fortement en avant, comme s'ils étaient dirigés par une force qui serait la résultante et de la pesanteur et de la résistance de l'air. — Dans le premier cas, la force centrifuge imprime à l'endolymphe la même modification que si le corps s'était penché en dehors du carrousel ou du manège ; dans le second, la translation modifie l'endolymphe comme si le corps était penché en arrière. — Dans tous ces déplacements on observe, même chez l'aveugle, des rotations des yeux, dans une certaine mesure compensatrices (pour l'œil) des mouvements du corps : ce sont des stato-réflexes des yeux. En cas où la tête seule s'incline (passivement ou activement) le stato-réflexe des yeux est seul à se produire. Selon toutes les apparences, les innervations dues au tiraillement des muscles et des ligaments du cou (les myo-réactions, voir plus loin) empêchent le statoréflexe de se produire. Voir aussi à ce propos les travaux de BONNIER) (¹).

Malgré le caractère éminemment obligé et réflexe des stato-réactions somatiques, celles-ci sont accompagnées d'un épiphénomène psychique, qui est la notion du haut et du bas. Le stato-réflexe somatique est la cause du fait psychique ; mais cette causalité est de l'ordre des causalités psychiques (p. 217). Nous nous représentons un haut et un bas parce que nous exécutons des stato-réflexes, parce que nous nous redressons. Il est faux de dire que nous nous redressons parce que nous avons la notion du haut et du bas. Et cette notion surgit normalement même dans certaines circonstances où par suite d'une frénation cérébrale le stato-réflexe est empêché d'évoluer jusque dans sa phase ultime, musculaire, par exemple lorsque nous nous dressons sur la tête et les mains.

Nous avons dit qu'une complication dans l'analyse des phénomènes résulte de ce que les réceptions du vestibule de l'oreille ne sont pas seules à provoquer le stato-réflexe, que les photo-réceptions, les tango-réceptions et peut-être les myo-réceptions y contribuent également. Un sourd dont les vestibules sont détruits a encore la notion du haut et du bas, même avec les yeux fermés, même s'il est également aveugle. Mais il perd cette notion s'il plonge dans l'eau (JAMES), parce que de cette manière il supprime ses tango-réceptions, et qu'alors aucune réception n'est plus là pour provoquer les stato-réflexes, les mouvements de redressement.

Une personne emportée dans un carrousel prend pour verticale une droite penchée par son extrémité supérieure vers l'intérieur du carrousel, parce que

(¹) BONNIER, Le sens des attitudes. Paris, 1904.



le stato-réflexe incline son corps en dedans. Une personne emportée dans un mouvement de translation très rapide prend pour verticale une droite penchée dans le sens du mouvement, parce que le stato-réflexe penche son corps dans cette direction.

Les relations causales établies dans ce qui précède semblent tellement évidentes que plus d'un lecteur n'y verra guère quelque chose de nouveau. Nous le prions de se rappeler cette évidence plus loin, lorsqu'il hésitera peut-être à admettre des relations analogues entre les photo-réactions et les faits (psychiques) d'objectivation visuelle. Mais déjà sur le terrain du sens de l'équilibre, ces relations sont loin d'être admises par la généralité des auteurs. En général, c'est la causalité inverse qu'on suppose entre les faits physiologiques et les états psychiques correspondants. Les variations sont d'ailleurs très nombreuses.

Tout d'abord, une remarque bien suggestive. Celui qui se mettra à parcourir les travaux afférents à ce sujet remarquera que les auteurs qui examinent les stato-réactions chez les animaux y voient généralement de purs réflexes, tandis que ceux qui les envisagent chez l'homme les disent provoqués par l'état psychique correspondant, par la représentation du haut et du bas, ou par une prétendue sensation de l'équilibre. Il y a même des auteurs qui envisagent les choses de l'une ou de l'autre manière, selon qu'ils parlent de l'homme ou de l'animal. Et cependant il est par trop évident qu'il n'y a pas de différence essentielle, sous ce rapport, entre l'homme et l'animal.

L'opinion psychologante la plus répandue, celle qui admet que toute objectivation résulte d'une élaboration psychique de sensations, suppose des sensations toutes subjectives de l'équilibre; et d'après le procédé classique de la psychologie introspective, notre intelligence, notre esprit, baserait sur ces sensations la notion objectivante du haut et du bas.

Cette notion du haut et du bas, ou encore une " volition „ dérivée d'elle, innerverait les mouvements nécessaires pour le maintien de l'équilibre du corps dans la statique verticale. Le maintien de cet équilibre serait aussi le but conscient des mouvements envisagés dans ce qui précède.

Nous contestons de la manière la plus formelle qu'il y ait des sensations de l'équilibre, c'est-à-dire un état psychique analogue au son, à l'amer, au blanc, un état psychique qu'on pourrait concevoir indépendant de toute objectivation, parce qu'il pourrait rester le même avec des objectivations, avec des localisations différentes. Nous en appelons ici aux données du sens intime de chacun de nous. Le seul fait psychique qui accompagne normalement

les stato-réactions, c'est la notion du haut et du bas, c'est-à-dire une représentation objective. On invoque bien, à ce propos, la vague sensation de " vertige " qui survient lorsque l'équilibration du corps ne peut plus être maintenue. Etrange cause du maintien de cet équilibre qui ne surviendrait que dans les cas exceptionnels, où précisément le mécanisme physiologique de cet équilibre ne fonctionne plus, ou au moins se trouve en défaut !

Dans cette extrémité, on admet des sensations inconscientes de l'équilibre uniquement à cause de l'impérieux besoin qu'en a la théorie psychologante des organes des sens. Comme si la conscience n'était pas de l'essence même de la sensation (1).

De même aussi la prétendue " volonté " n'est absolument pas renseignée par notre conscience comme cause des mouvements de redressement. Qu'à cela ne tienne, on parlera d'une " volonté inconsciente ". Encore une fois, comme si la conscience n'était pas de l'essence même de la volonté! L'animisme d'antan est répudié avec horreur par les physiologistes, et on oublie que les sensations inconscientes et les volitions inconscientes sont de la plus pure doctrine de STAHL.

Quelques auteurs, comprenant l'impossibilité qu'il y a de faire dériver de sensations de l'équilibre, les stato-réactions psychiques (notion du haut et du bas) et physiologiques (mouvements de redressement), parlent de " sensations spatiales " qui seraient liées directement aux innervations résultant des stato-réceptions. Ceci se rapproche sensiblement de l'état réel des choses.

Creusons cependant davantage la notion des sensations spatiales. Et tout d'abord, le nom de " sensation " n'est pas très heureux, parce que malgré tout, il tend à nous ramener à une qualité purement subjective, pour laquelle ce terme est réservé par la psychologie classique. En second lieu, nous croyons essentiel de relever que le fait psychique n'est pas lié à l'innervation centripète (du nerf vestibulaire) comme telle, mais au stato-réflexe. L'utilité, *i. e.* le but physiologique, ou plutôt la raison phylogénique des stato-réceptions et de l'innervation centripète qui en résulte, ce n'est pas la notion de haut et de bas, mais la stato-réaction. Sans stato-réaction, les stato-réceptions

(1) La théorie psychologante, qui prétend faire dériver les états psychiques l'un de l'autre, et logiquement, c'est-à-dire avec un caractère d'obligation, de nécessité, à peu près comme deux et deux font quatre, ne parvient toujours pas à " expliquer " comment une notion psychique d'espace — telle celle de haut et de bas — peut résulter d'une sensation purement subjective. Les prétendues explications essayées en si grand nombre, ne sont toujours que de simples affirmations de la chose affirmations qui ne varient que par la forme.



n'existeraient pas. Selon toutes les apparences, les stato-réactions ont apparu, phylogéniquement parlant, sans accompagnement d'aucun épiphénomène psychique, ni objectivant, ni purement sensoriel.

Nous prétendons qu'un état psychique ne peut être le but physiologique, disons plutôt la raison phylogénique d'une innervation centripète. Le but physiologique des innervations centripètes et des réceptions correspondantes, sans lequel elles n'existeraient pas, nous est donné dans les réactions physiologiques correspondantes.

C'est donc à une phase nerveuse de la stato-réaction, et non à l'innervation du nerf vestibulaire comme telle, que nous rattachons la notion du haut et du bas. Et cette notion se produit et se modifie même dans les cas où le stato-réflexe est empêché (par frénation cérébrale) d'évoluer jusque dans son terme ultime, musculaire. Nous devons admettre que dans ces circonstances, la stato-cinèse nerveuse a pu évoluer jusque dans sa phase qui est accompagnée de la notion du haut et du bas.

Rarement les stato-réflexes sont seuls à se produire. Le plus souvent ils interfèrent avec des mouvements excités d'une autre manière, par exemple dans la marche, la course. Alors on dit que ces derniers mouvements sont réglés (surveillés) par les stato-réflexes. La station verticale, la marche, la course les plus " volontaires „ sont ainsi réglées, modifiées par les stato-réceptions, et cela nécessairement, par un acte réflexe, qui toutefois est de l'ordre de ceux qu'une frénation cérébrale (volonté, etc.) peut quelquefois empêcher d'évoluer jusque dans leur terme ultime.

Ce que nous venons de dire du sens de l'équilibre est identiquement applicable au sens musculaire et au sens tactile. Nous nous bornerons toutefois ici à un simple énoncé des propositions fondamentales, nous réservant d'y revenir à une autre occasion.

Myo-réactions (sens musculaire).

L'emploi des mots sensations musculaires est des plus répandus. C'est sur les sensations musculaires qu'on base une foule de faits physiologiques et psychiques. C'est grâce aux sensations musculaires, dit-on, que nous évaluons des poids en les soupesant; c'est grâce aux sensations musculaires, que nous avons conscience de la situation de nos membres dans l'espace. et partant de l'espace lui-même (dans une certaine mesure) et du chemin parcouru, etc. Sans sensations musculaires, nos mouvements seraient désordonnés, et même impossibles. — Et comme notre sens intime est muet à l'égard des sensations musculaires, encore une fois on prétend que ces sensations seraient inconscientes.

Nous contestons qu'il y ait des sensations musculaires, que dans le jeu régulier de nos fonctions il se produise des sensations par le fait de l'excitation de nerfs profonds de nos membres, c'est-à-dire des états psychiques qui pourraient rester les mêmes avec des localisations différentes.

— Nous savons bien qu'il y a des innervations centripètes (non tactiles) issues de la profondeur des appareils moteurs périphériques (muscles, tendons, ligaments, etc.), et qui règlent les mouvements, les volontaires aussi bien que les automatiques. Ce que nous nions, et nous en appelons ici à l'évidence que donne le sens intime de chacun de nous, c'est que dans le jeu normal des organes, ces innervations deviendraient conscientes sous une forme psychique homologue de celle du lumineux, du sonore. Exceptionnellement, anormalement, ces nerfs peuvent fournir des sensations (douleur, fatigue); mais pas plus que le vertige n'est la cause de la représentation du haut et du bas, ces sensations ne peuvent être la base de la représentation spatiale de nos membres.

Les excitations des nerfs centripètes nées dans la profondeur de nos membres produisent dans nos muscles striés des réflexes dont le résultat est notamment un certain maintien de notre corps et de nos membres à l'état de veille, et la conservation d'un certain tonus musculaire, etc. Ces réflexes, qu'on pourrait appeler « myo-réflexes » ou « myo-réactions », sont comparables aux stato-réflexes. Leur épiphénomène psychique est la conscience (spatiale) que nous avons de nos membres par rapport au tronc. Mais en dehors de cette conscience, il n'y a pas plus de sensations musculaires qu'il n'y a de sensations de l'équilibre.

Le plus souvent ces myo-réflexes interfèrent dans le système nerveux central avec d'autres innervations motrices; on dit alors qu'ils règlent des mouvements excités autrement. Or, en thèse générale, nous n'avons conscience de nos membres que par leur mouvement, et moyennant ces mouvements. La représentation de nos membres est l'épiphénomène psychique des mouvements de ces mêmes membres; elle est rattachée à une certaine phase nerveuse de ces mouvements. Et ce n'est qu'en modifiant l'innervation de ces mouvements que les innervations dites du sens musculaire modifient la représentation psychique de nos membres.

Si l'on nous objecte que nous percevons les mouvements passifs de nos membres à peu près aussi bien que les mouvements actifs, nous répondons que les mouvements passifs ne deviennent conscients que pour autant qu'ils provoquent les myo-réflexes correspondants qui légitiment en quelque sorte les déplacements. Et la preuve évidente en est qu'après ces déplacements dits passifs, le membre déplacé ne retourne pas, à l'instar d'un ressort, dans sa position initiale (le tonus musculaire s'est modifié).

— « Ce n'est qu'en le mouvant que nous avons conscience d'un de nos organes » (MÜNSTERBERG) (¹). Mais cette conscience n'est pas d'origine périphérique. Nous admettons une conscience directe, immédiate, de l'innervation de nos mouvements dits volontaires, une conscience autre que la volonté, et qui constitue précisément la

(¹) MÜNSTERBERG. *Beitr. z. experimentellen Psychologie*, 1890.

localisation. Mais en tant que les mouvements, même les plus volontaires, sont la cause de réceptions périphériques, cette conscience est en apparence d'origine périphérique. Elle ne l'est qu'« en apparence », en ce sens que ce n'est pas l'innervation centripète comme telle, mais la réaction, qui devient consciente.

TANGO-RÉACTIONS (SENSATIONS ET PERCEPTIONS TACTILES).

Voici que nous rencontrons pour la première fois des sensations véritables, c'est-à-dire des états de conscience qui peuvent être les mêmes avec des localisations très différentes. C'est apparemment cette particularité, que nous retrouverons également à propos de la vision, qui a engagé les métaphysiciens à imaginer des sensations (tactiles et autres) sans localisation aucune. (1) Toute sensation est localisée. — Une seconde erreur a été d'envisager, avec l'école psychologique classique, les sensations, tactiles comme le fondement sur lequel serait basée la localisation tactile.

D'après nous, la localisation ou projection tactile est l'épiphénomène psychique direct des tango-réactions ou des tango-réflexes, provoqués par des irritations tactiles de la peau, par les tango-réceptions. Il s'agit là d'une réception spéciale, adéquate, des organes tango-récepteurs, et non des myo-réflexes ni des réflexes provoqués par une excitation excessive d'un tronc nerveux par exemple (2).

Les tango-réflexes véritables sont (chez le singe et chez l'homme) inégalement spécifiés aux divers endroits de la peau. Il sont d'autant plus spécifiés que l'écart entre deux endroits excités peut être moindre sans que les réactions deviennent identiques. Sur la main, et surtout à la face palmaire des phalangettes, il suffit, pour provoquer deux tango-réactions différentes, des doigts par exemple, d'un écart entre les deux tango-réceptions punctiformes moindre que sur le bras, et surtout moindre qu'au dos. Les différents endroits de la peau ont une *tango-motricité* à part, et cette motricité est surtout bien spécifiée à la pulpe des doigts.

La projection tactile psychique, au moyen des doigts, par exemple, est l'épiphénomène psychique des tango-réflexes. C'est *parce que* nous exécutons des tango-réflexes que nous avons des localisations tactiles, ce « parce que » étant toujours

(1) Toutes nos sensations, disons tous nos états de conscience, sont plus ou moins localisés. Ceux qui sont liés à nos réactions qui agissent sur les objets qui nous entourent sont localisés plus ou moins en dehors de nous; ceux liés à des réactions des organes viscéraux sont localisés, souvent avec peu de précision, dans notre corps. Les émotions sont les états psychiques les moins localisés.

(2) Certains réflexes de défense ont pour épiphénomène psychique la douleur. Nous ne réagissons pas, non parce que nous avons mal, mais nous avons mal parce que nous exécutons une violente réaction de défense. Pour la nature de ce « parce que », voyez p. 217.

Le tango-réflexe est de sa nature un mouvement d'attaque. Les premiers tango-réflexes bien développés chez l'enfant sont ceux de la bouche; ceux des doigts sont plus tardifs.

— D'autre part, les tango-réflexes sont très différents des « myo-réflexes ».

d'une nature spéciale (voir p. 217). Ordinairement on admet erronément la causalité inverse, c'est à dire que nous exécuterions des tango-réactions parce que nous aurions des localisations tactiles.

— La projection tactile (psychique) est d'autant plus précise que les tango-réflexes sont plus spécifiés à l'endroit considéré; elle est très développée à la pulpe des doigts, rudimentaire au dos.

La localisation tactile est ainsi rattachée, non directement à l'innervation centripète des nerfs de la peau, mais aux tango-réactions, ou plutôt à une phase nerveuse de cette réaction qui reste à déterminer (peut être dans l'écorce rolandique).

Le but véritable, physiologique, des tango-réceptions, nous est donné, non dans les sensations tactiles, mais dans les tango-réactions physiologiques, motrices; sans celles-ci, les premières n'existeraient pas, phylogéniquement parlant. En fait, toutes les tango-réceptions produisent ou tendent à produire une tango-réaction. — Nous imaginons même des localisations tactiles sans sensations tactiles, à peu près comme il y a une localisation statique sans sensation de l'équilibre. Nous nous figurons aussi que dans le développement phylogénique, la localisation (psychique) tactile est apparue d'abord, et que les sensations tactiles sont d'origine (phylogénique) plus récente.

La théorie psychologante en physiologie des organes des sens développe généralement toute sa dialectique à propos des fonctions spatiales de l'organe du toucher. Nous n'entreprendrons pas d'exposer ici les nombreuses théories qui prétendent expliquer comment des sensations tactiles subjectives, aidées peut être des sensations musculaires, pourraient donner naissance à une notion spatiale (1). Soit qu'on se rallie à la conception de HERBERT SPENCER, qui fait dériver les représentations spatiales tactiles de « séries sensorielles continues et réversibles », soit qu'avec BAIN, WUNDT et d'autres, on admette que « la notion tactile de l'espace résulte de la combinaison d'une sensation de mouvement avec n'importe quelle autre sensation » etc., etc., toujours et invariablement on déduit les notions spatiales de sensations, et de sensations conçues comme dépourvues de toute étendue et de toute localisation. On conviendra que ce mode de raisonnement manque quelque peu de logique.

SENSATIONS D'INNERVATION.

Pour expliquer certains faits de localisation psychique manifestement influencés par des mouvements, mais qui se produisent dans des conditions où l'on ne saurait absolument invoquer ni les sensations tactiles, ni même les prétendues sensations musculaires, on a imaginé les sensations de l'innervation motrice, subjectives, essentiellement différentes de la localisation elle-même, et sur lesquelles seraient basées les localisations. Et comme notre sens intime est à l'égard de ces sensations aussi

(1) Voir notamment chez WUNDT (*Psychologie physiologique*, 2e édit, 1880, II, pp. 22-34) un résumé de ces théories.



muet qu'à l'égard des sensations musculaires et des sensations de l'équilibre, ce seraient encore une fois des sensations inconscientes. De nouveau la théorie psychique classique fait violence aux faits, en imaginant des sensations là où il n'y en a certainement pas.

Les sensations de l'innervation tendent à être abandonnées par les auteurs, au profit des sensations musculaires et tactiles De rares auteurs professent une opinion qui, à première vue. se rapproche plus ou moins de l'hypothèse des sensations d'innervation. C'est ainsi que J. LOEB dit (1) que « la sensation de la grandeur et de la direction des mouvements volontaires dépend de l'impulsion motrice volitive, et non des sensations qui surgissent dans l'organe actif ».

Nous défendons en somme la même opinion, mais en la généralisant, en l'étendant à toutes les perceptions spatiales. Seulement, nous voudrions ne pas parler ici de « sensations », de la grandeur, etc , mais de la " notion „ ou de la " perception „ de la grandeur. La psychologie classique a donné à ces termes des significations dont il est dangereux de s'écarter. Comme nous, LOEB entend parler d'un état de conscience directement objectivant, et non d'une qualité sensorielle sur laquelle serait basée l'objectivation. Il importe de préciser rigoureusement en ces sortes de matières, sinon on s'expose à admettre des sensations (non existantes) parce que nous avons (réellement) une conscience objectivante.

PHOTO-RÉACTIONS (VISION) (2).

Arrivons aux photo-réactions et à leurs épiphénomènes psychiques, aux sensations visuelles et aux extériorisations visuelles. Constatons d'abord qu'il y a des sensations visuelles, c'est-à-dire des états psychiques visuels qui peuvent être les mêmes avec des localisations visuelles différentes (3).

Nous allons trouver appliqué ici et sur une vaste échelle, le procédé général de la théorie psychique, procédé qui consiste à envisager la sensation comme le fait psychique simple, élémentaire, sur lequel serait basée l'extériorisation ; celle-ci serait compliquée, comparée à la sensation.

A qui envisage les choses en physiologiste, elles se présentent sous un tout autre aspect. Le déterminisme physiologique des sensations visuelles

(1) J. LOEB, *Ach. f. d. ges. Physiol*, 1890, XLVI, 2

(2) Cette section de notre travail est en partie un extrait de notre volume " La Vision „, déjà cité.

(3) La doctrine psychologique « classique » dit qu'on peut imaginer des sensations visuelles subjectives, sans localisation aucune. En fait, toute sensation lumineuse est localisée, mais, de même que la sensation tactile, elle peut être la même avec des localisations multiples. De là on a inféré à tort qu'elle *pourrait* exister sans localisation aucune.

est certainement moins bien élucidé que celui des faits d'extériorisation visuelle, et il ne semble pas que le premier soit plus simple que le second. Les faits d'extériorisation visuelle paraissent même avoir précédé, phylogéniquement parlant, ceux des couleurs et des sensations visuelles en général.

Dès maintenant, nous pouvons envisager les faits d'extériorisation visuelle à un point de vue exclusivement physiologique, et les décrire comme de simples photo-réactions physiologiques, sauf à déterminer après coup la phase de la photo-cinèse nerveuse qui est accompagnée de l'épiphénomène psychique, tout comme nous avons plus haut décrit (sommairement) les stato-réactions, et puis seulement nous avons signalé, pour mémoire en quelque sorte, leur épiphénomène psychique (spatial).

Exposé de la question en langage psychologant. — Voici d'abord la définition même que la théorie psychique donne de l'objet en cause. « Voir » quelque chose, dit-on, c'est reporter en dehors de nous nos qualités sensorielles visuelles, et les rattacher à leur cause physique réelle ou supposée. " Extérioriser ", " projeter " sont d'autres désignations pour cette opération psychique — On remarquera que voilà de la psychologie, partie introspective et partie métaphysique, sans rien de physiologique. — Mais continuons.

Réduite à sa plus simple expression, à la vision d'un point, l'opération consiste a porter un double jugement visuel : *a*) sur la direction dans laquelle se trouve ce point par rapport à nous, et *b*) sur la distance de ce point par rapport à nous. D'où la *vision de la direction* et la *vision de la distance.*

Pour ce qui est de la *vision de direction*, l'œil en repos, dit-on, suffit à signaler les directions des objets visuels par rapport à nous. Les objets " vus ", peuvent être conçus comme disposés autour de l'œil, suivant les rayons d'une sphère dont l'œil serait le centre, d'où le nom de " projection radiaire ". comme synonyme de vision de direction. — Notons que nous sommes toujours en pleine psychologie introspective, aidée de la notion géométrique de la sphère Aucune notion physiologique n'y intervient encore.

Généralement on n'accepte pas le fait de l'extériorisation comme une chose non susceptible d'une analyse ultérieure. Mais suivant le procédé signalé à diverses reprises, on essaye de le faire reposer sur des sensations purement subjectives. Et la première qui se présente à l'esprit est la sensation visuelle. Or une sensation blanche, par exemple, due à une lumière punctiforme située en haut, est — toujours dans la théorie psychologante — identique à celle due à une lumière située en bas. Et comme une sensation blanche due à la photo-réception d'un cône rétinien déterminé est localisée dans une autre direction que celle d'un autre cône, *il faut que l'une de ces sensations diffère en quelque chose de l'autre.* Ce quelque chose — nommons-le " signe local " qui fait que nous distinguons l'excitation d'un cône de celle d'un

autre, n'a peut être rien de matériel ; il peut même être inconscient ou subconscient, mais il suffit pour distinguer les deux sensations. Or, à l'aide d'autres sensations, tactiles, musculaires, en portant par exemple la main en haut, en bas, de façon à offusquer la lumière, nous nous sommes convaincus un grand nombre de fois (expérience individuelle) qu'à tel signe local correspond un objet en haut, à tel autre, un objet en bas, etc. Et à force d'avoir répété cette expérience individuelle, ce contrôle est devenu inutile.

Remarquons tout de suite que de cette manière on ne fait toujours que psychologuer, et que néanmoins on esquive en réalité le problème de la projection visuelle; on le déplace sur le terrain des sensations tactiles et musculaires de nos extrémités, où d'ailleurs il n'est pas plus abordable que sur le terrain visuel, car on y invoque également, et de la même façon, des signes locaux tactiles, c'est-à-dire des qualités inconscientes des sensations tactiles, ou des sensations tout à fait inconscientes, mais qui permettraient de distinguer celles des divers points tactiles.— Toujours il restera à la théorie psychique à expliquer (1) comment hors d'une ou de plusieurs sensations pures on extrait une notion spatiale qui n'y était pas primitivement.

Quant à la *nature véritable du signe local visuel*, il n'y a pas deux auteurs qui soient du même avis; mais tous s'accordent à le chercher dans une sensation inconsciente, ce *deus ex machina* animiste, ou dans des sensations subconscientes, ce qui en l'espèce est chou vert et vert chou. *a*) En premier lieu il y a l'opinion qui voit dans le signe local une qualité inconsciente de la sensation visuelle, différente selon le cône excité. *b*) Pour d'autres, le signe local serait composé de toutes sortes d'autres sensations, tactiles, musculaires, accompagnant les mouvements oculaires. L'excitation d'un cône ou bâtonnet de la périphérie rétinienne provoque un mouvement de l'œil (et de la tête) qui amène le point lumineux en fixation. Ce mouvement diffère de direction selon que le point rétinien est à droite, à gauche, etc. de la fovea; il est d'autant plus excursif que le point excité est plus excentrique. Eh bien! toute représentation visuelle de direction résulterait du souvenir des sensations musculaires et tactiles qui accompagneraient la migration du regard du point fixé à un autre, vu indirectement.

Nous nions absolument les sensations musculaires (voir p. 225). Quant aux sensations tactiles provoquées par les mouvements oculaires, peut-être qu'en s'observant avec force attention, finira-t-on par en démêler quelque trace vague lors des mouvements oculaires très excursifs, mais certainement pas lors des mouvements habituels. Ce n'est que par l'observation de notre semblable, ou de nous même dans un miroir, que nous avons conscience de nos mouvements oculaires. Et d'ailleurs voudrait on baser sur ces sensations problématiques, et en tout cas d'un vague absolu, un fait

(1) Il est bien entendu que nous parlons ici en suivant la théorie psychique sur son terrain. Cette théorie prétend expliquer logiquement la genèse d'une notion spatiale moyennant des sensations pures. Nous, physiologistes, nous n'essayons même pas la chose, sachant que ce sont là questions situées en dehors de notre domaine (voir p. 217).

aussi précis et déterminé que la projection visuelle? — c) On a enfin recherché l'élément sensoriel constitutif du signe local visuel dans les « sensations (inconscientes) de l'innervation motrice » accompagnant les mouvements oculaires nécessaires pour amener un point lumineux en fixation. Ces sensations ont été inventées pour expliquer certains symptômes de paralysie des muscles oculaires, qui ne paraissent pas pouvoir être expliqués dans l'hypothèse où les sensations musculaires et tactiles constitueraient le signe local visuel. — La théorie psychique a peut-être un besoin urgent des sensations d'innervation; mais cela prouve-t-il qu'elles existent?

Ajoutons enfin que la plupart des auteurs invoquent successivement les trois éléments dont il vient d'être question comme constituant le signe local. On dirait qu'ils cherchent à obtenir par la quantité ce qui leur est refusé par la qualité de leurs arguments.

Nous ne pousserons pas plus loin la critique de la théorie psychologique de la vision; citons cependant encore deux faits qui parlent contre elle a) Dans la paralysie complète et congénitale de tous les muscles oculaires (dont un cas a été observé par nous), l'acuité visuelle et le champ visuel peuvent être normaux. b) Chez certains aveugles de naissance, toute expérimentation individuelle quant à la direction où se trouvent les objets visuels a été impossible, et néanmoins, lors du premier essai, ces gens localisent les phosphènes par compression, et normalement, c'est-à-dire à l'opposé du point rétinien comprimé (SCHLODTMANN [1]).

Certains auteurs, sentant l'inanité des raisonnements de la théorie psychologante qui partent de la sensation en soi, formulent que toute sensation lumineuse est localisée, et même a au moins deux dimensions (HERING). — Nous reprochons également à cette manière de voir, de partir d'états psychiques visuels. Ce point de départ est faux d'après nous.

LA PROJECTION VISUELLE RADIAIRE ENVISAGÉE A UN POINT DE VUE EXCLUSIVEMENT PHYSIOLOGIQUE.

Conformément aux principes exposés plus haut, il s'agit d'abord de décrire nos photo-réactions, en évitant notamment d'employer toute expression psychologante, telle que celles de vision, de sensation visuelle, etc. Il est évident aussi que pour voir clair dans nos photo-réactions, il importe de ne pas s'adresser d'emblée aux formes les plus compliquées, telles qu'elles existent chez l'homme réel et adulte, et surtout pas aux photo-réactions de l'ordre le plus élevé, aux photo-réactions esthétiques par exemple. Nous essayerons de dégager les *formes primitives, élémentaires, des photo-réactions.* A cet effet, il faudra recourir notamment aux animaux inférieurs et à l'enfant nouveau-né.

(1) SCHLODTMANN, Arch. f. Ophtalm. 1902, LIV, 256.

Dès leur première apparition au bas de l'échelle animale, les photo-réactions consistent : *a*) en des mouvements héliotropiques (positifs ou négatifs); et *b*) en des réactions aux variations d'éclairage, les deux ordres de réaction coexistant souvent chez le même animal. C'est à cela que se réduisent les photo-réactions à travers des classes entières d'animaux. Le mouvement héliotropique a lieu dans la direction du rayon lumineux; la réaction aux variations de l'éclairage consiste en un retrait de l'animal sur lui-même, ou dans sa coquille, ou encore, s'il y a lieu, dans l'occlusion de valves protectrices. Les photo-réceptions de ces animaux n'ont qu'une seule *motricité*, ne produisent une locomotion que dans une seule direction, elles n'ont qu'une *valeur motrice* d'une seule espèce, *univoque*. Dans une certaine manière de s'exprimer, toutes les photo-réceptions innervent chez ces animaux un seul et même centre locomoteur. — Et l'*univalence* motrice de toutes les photo-réceptions persiste d'abord malgré la complication grandissante de l'organe photo-récepteur, malgré l'apparition d'un œil caméraire, comparable à celui de l'homme, chez les mollusques gastropodes p. ex. C'est que la forme de la photo-réaction ne dépend pas seulement de l'organe récepteur, mais encore et tout autant de l'organe effecteur (muscles) et du système nerveux central. L'organe récepteur a beau être compliqué, si tous ses éléments sont reliés également aux mêmes muscles, la réaction sera toujours univoque (1). Il n'y a pas de doute que la raison de cet état de choses réside dans la constitution anatomique et physiologique des organes en cause.

Tout autres sont les choses chez la mouche, au moins en ce qui regarde les mouvements de défense : un objet visuel qui s'approche d'elle d'avant en arrière la fait voler en arrière; elle s'envole à droite lorsqu'on approche d'elle un objet à gauche; elle " fuit „ à gauche si l'objet apparaît à droite, etc. Dans chacun de ces cas, l'objet visuel excite d'autres cellules photo-réceptrices. Mais cela ne suffit pas; il faut que par le moyen du système nerveux central, les cellules photo-réceptrices différentes soient reliées à des muscles différents (2). Les photo-réactions de la mouche ont des valences motrices multiples; sa photo-motricité est *plurivoque*, et elle est telle pour des raisons anatomiques et physiologiques.

(1) Pour la justification complète de ces propositions, voir notre volume « *La Vision* » déjà cité.

(2) La théorie psychique de la vision dit que la mouche « voit » qu'un « danger » s'approche, le « juge » tel, « délibère » sur les moyens de l'esquiver, et « choisit » celui que son expérience lui a révélé comme le plus approprié, etc., etc.—Pour la réfutation, voir notre volume « *La Vision* », pp. 75-77.

Notons aussi que jusque maintenant les ***photo-réactions*** sont ***somatiques***, sont des ***réactions sur le corps***. Chez les animaux supérieurs surtout, il vient s'y ajouter des ***photo-réactions sur l'œil***, consistant en des mouvements oculaires. Il importe de bien distinguer entre les deux.

Quels effets moteurs produiraient les photo-réceptions chez un homme (imaginaire) ne possédant qu'un seul bâtonnet rétinien. Une lumière ne provoquerait une réaction que si elle éclairait l'unique bâtonnet, donc si elle était amenée dans une orientation bien déterminée par rapport au corps. Supposons que le seul bâtonnet (ou cône) conservé soit celui du centre de la fovea. Dans certaines circonstances, dans le repos cérébral et en l'absence de toute autre réception — c'est ce qu'on pourrait appeler l'état héliotropique de l'homme, — ce serait un mouvement vers la lumière, un mouvement d'attaque, ou si on veut, une espèce de mouvement héliotropique. Dans des circonstances un peu autres ce serait un mouvement de défense, qui porterait l'animal loin de la source lumineuse. Toutes les photo-réactions se feraient suivant une seule direction, celle du rayon lumineux. La photo-réception de ce cône unique n'a qu'une seule motricité, une seule valence motrice.

Supposons un homme muni d'un unique bâtonnet périphérique. Ce bâtonnet aurait (chez l'homme héliotropique), une seule motricité, vers ou loin de la source lumineuse, mais pour cela la lumière devrait être placée de façon qu'elle éclairât le cône en question. Ce dernier a une autre motricité somatique que le bâtonnet fovéal. Dans l'état normal, le plus souvent, cette motricité somatique d'un cône non fovéal ne sortira pas ses effets, parce qu'elle est masquée par la motricité oculaire de cette même réception, motricité dont nous parlerons plus loin. Dans beaucoup de circonstances cependant, cette motricité somatique du cône non fovéal apparaît sous forme d'un mouvement de défense, de retrait, et n'est pas masqué par un mouvement oculaire.

Imaginons une rétine renfermant un très grand nombre de cônes, chacun ayant une motricité à part, mais au fond d'un œil immobile dans la tête. Alors, dans les conditions héliotropiques, chaque cône, pris isolément avec ses connexions nerveuses et musculaires, provoquerait une réaction univoque, dans un seul sens. Avec ses connexions, chaque cône est comparable à tout l'organe photo-récepteur d'un animal qui n'a que des photo-réactions univoques (celui de la chenille, de l'asticot). Chez l'homme, il y a en réalité un très grand nombre d'organes photo-réacteurs élémentaires ou d'yeux élémentaires, dont chacun a une valence somato-motrice à part, univoque. De même que celui de la mouche, l'œil humain a des motricités multiples; en réalité l'un

et l'autre est un assemblage de beaucoup d'yeux élémentaires, dont chacun a sa motricité à part.

Il se trouve aussi que dans la périphérie de la rétine humaine réelle, un très grand nombre de cônes (et bâtonnets) voisins ont la même motricité, font partie du même œil élémentaire, tandis que dans la fovea, chaque cône a une motricité à part. Tout cela naturellement pour des raisons anatomo-physiologiques. Les photo-réactions somatiques[1] de la périphérie rétinienne ne diffèrent que grossièrement les unes des autres; la régulation de nos mouvements somatiques qui en résulte est peu détaillée. Elles se spécifient de plus en plus au fur et à mesure qu'on se rapproche davantage de la fovea.

Remarquons ici que peu de nos mouvements sont excités par des photo-réceptions. La plupart du temps, nos photo-réceptions se bornent à "régler" visuellement des mouvement excités autrement. Et lorsque les mouvements sont réglés visuellement par les fins détails visuels des objets (chez les oiseaux, les quadrumanes et chez l'homme), on pourrait parler d'icono-réactions ou d'icono-régulations des mouvements du corps.

Lorsque le champ visuel d'un œil à motricités multiples est éclairé tout entier ou en grande partie (en cas de réception non punctiforme), beaucoup de motricités somatiques sont éveillées simultanément, et il est de toute impossibilité que toutes ou même plus d'une sortent tout à fait leurs effets. Elles se contrarient réciproquement, sont empêchées, par frénation cérébrale, d'évoluer jusque dans leur terme ultime, musculaire. Mais il est certain que toutes coexistent dans leurs phases nerveuses. — Si l'une existait seule, elle produirait son effet somato-moteur. Lorsqu'elles coexistent à plusieurs, l'une d'elle peut devenir efficace, et sortir ses effets, et cela par deux procédés principaux : *a*) par la variation de son éclairage, et *b*) par un acte d'attention. Seulement, il faut descendre l'attention de sa hauteur psychologique, et la ramener sur le terrain physiologique (dans le sens d'une certaine disposition physiologique du système nerveux).

Le plus souvent les photo-réactions consistent en un tel amorçage de motricités visuelles successives, et déjà coexcitées. C'est ainsi que lorsque je me rends le matin à ma clinique, les images rétiniennes des objets rapprochés grandissent relativement; de nouveaux éléments récepteurs sont éclairés (variation de l'éclairage). Et lorsque j'écris cette page, la plume apporte une variation de l'éclairage de certains éléments photo-récepteurs.

[1] Des mouvements de tout le corps, ou de parties du corps qui en tiennent lieu, par exemple les mouvements du bras, ou même des doigts seulement.

La projection radiaire psychique et les photo-réactions somatiques.

1° *La projection visuelle en général*, le fait que nous nous représentons visuellement quelque chose, est l'épiphénomène psychique du processus de photo-réaction somatique.

2° La *projection* radiaire *suivant de multiples directions* est due à ce que nous avons une conscience projective spéciale de chaque organe visuel élémentaire, de chaque photo-motricité somatique (1). Il y a autant de directions visuelles qu'il y a d'organes visuels élémentaires, à motricités somatiques spéciales.

3° L'*iconopsie* (icono-perception), la perception des fins détails visuels, est le fait psychique corrélatif à de multiples photo-réactions coexistantes, toutes finement graduées, mais qui n'aboutissent pas à leur terme ultime, musculaire.

L'*acuité visuelle* est la faculté d'avoir des icono-perceptions finement graduées, chacune d'une précision très grande. Son déterminisme physiologique est celui des icono-réactions.

La projection visuelle radiaire est ainsi envisagée comme l'épiphénomène psychique de photo-réactions nerveuses. Lorsque la physiologie aura déterminé la phase de la photo-cinèse qui est accompagnée de cet épiphénomène psychique — question à peine entamée — sa tâche sera remplie. Surtout elle devra se garder d'aller sur le terrain psychologique, de se préoccuper de l'essence de la représentation visuelle, des rapports " métaphysiques „ ou " métaphysiologiques „ entre les différents états de conscience visuelle.

La projection radiaire (et les autres états de conscience visuelle) n'est pas le mobile physiologique des photo-réactions somatiques, mais cette projection est liée à ces réactions par les liens de la causalité psychique (p. 217). C'est erronément que nous disons que nous marchons parce que nous voyons. Il serait plus juste de dire que *nous voyons parce que nous marchons*, parce que nous exécutons des photo-réactions somatiques. Les mouvements oculaires sont ainsi écartés comme facteurs nécessaires à la projection radiaire. Les prétendues sensations inconscientes du fameux signe local se sont évanouies tout à fait.

(1) En supposant à la chenille des états de conscience, anthropomorphes, elle vivrait «visuellement» dans une étendue linéaire, à moins de lui attribuer — ce qui serait arbitraire — de la mémoire visuelle.



LES MOUVEMENTS OCULAIRES ET LES PHOTO-RÉACTIONS SOMATIQUES.

Un homme n'ayant qu'un seul bâtonnet dans un œil immobile ne dispose donc que d'une seule photo-motricité, et elle est somatique. De par ses photo-réceptions, il ne se déplacerait que suivant une seule direction, et ne tournerait pas sur place; sa photo-réaction est univoque. Mais d'autres réceptions (tactiles, etc.) pourraient le faire tourner, et alors sa photo-réaction acquerrait en apparence une certaine plurivalence, si nous les dérivons dans ses répétitions, et en langage géométrique, par rapport aux objets qui n'ont aucun rapport de causalité avec elle. Mais à ce titre, la photo-motricité héliotropique de la chenille serait également plurivoque.

Supposons un être muni d'un œil caméraire, immobile dans la tête, et dont les diverses photo-motricités (somatiques) seraient toutes également spécifiées (acuité visuelle la même sur toute la rétine). Peu importe qu'elles soient plus ou moins spécifiées; mais supposons les d'abord rudimentaires. De par ses photo-réceptions, il n'y aurait pas de raison physiologique qui ferait tourner cet être sur place. Et s'il tourne réellement par suite d'une autre réception, toutes ses photo-réactions (somatiques) seraient en apparence modifiées. Chaque photo-réaction élémentaire porterait le corps dans une nouvelle direction. En réalité, chaque photo-réaction est toujours univoque, vers la source lumineuse ou loin d'elle. Elles sont modifiées si nous les exprimons géométriquement, c'est-à-dire psychologiquement, par rapport aux objets environnants qui n'ont aucun rapport de causalité avec elles.

Qu'au fond de cet œil immobile dans la tête apparaisse la rétine iconique, une fovea. De par l'évolution phylogénique, et les icono-réactions ayant le plus souvent pour l'individu un avantage sur les réactions moins précises, il est certain que les mécanismes nerveux se modifieront de façon que maintenant, comme premier effet d'une photo-réception non fovéale, il survienne un *mouvement somatique fixateur*, qui tourne la rétine iconante vers l'objet; puis seulement se produira la véritable photo-réaction somatique, mais comme réaction provoquée par la fovea. Et grâce à ce mouvement, toutes les photo-réactions sont modifiées en apparence, c'est-à-dire géométriquement parlant. — Les cônes de la périphérie rétinienne, tout en conservant leur motricité somatique initiale, en ont acquis une nouvelle, rotatrice du corps, orientatrice de la rétine, fixatrice enfin. Et cette motricité nouvelle est due à l'apparition de la rétine nouvelle, iconante.

Supposons un œil iconant, fixé sur une tête très mobile — un cas approxi-

mativement réalisé chez l'oiseau. Dans les conditions héliotropiques, l'orientation fixatrice du corps sera au début partiellement remplacée par un mouvement de la tête, qui amènera la photo-réception sur la fovea (fixation), puis le corps suivra, en suite d'une photo-réaction fovéale. — Si nous prenons l'oiseau au moment où la tête seule est tournée, le mouvement somatique ultérieur comprend deux constituantes : *a*) la rotation orientatrice du corps qui suit celle de la tête, et *b*) le déplacement héliotropique véritable. On dirait qu'avec la seule tête tournée, le photo-réflexe fixateur sur la tête aurait modifié la valence motrice somatique de la fovea, puisque maintenant une photo-réception fovéale produit un mouvement héliotropique autre (et même opposé) à celui de tout à l'heure. Encore une fois, cela n'existe que géométriquement, c'est-à-dire psychiquement parlant; le mouvement d'attaque est toujours vers la source lumineuse. De même aussi le premier effet héliotropique exercé sur un tas de chenilles varie en apparence de l'une à l'autre, selon leurs orientations initiales. De même encore le muscle gastrocnémien de la grenouille, excité par son nerf, produit toujours une réaction univoque; mais le fait du raccourcissement peut devenir en apparence plurivoque, si on l'exprime en langage géométrique : ce muscle se raccourcit de droite à gauche, de haut en bas, etc., selon l'orientation qu'on lui a donnée préalablement.

Nous voici arrivés sans saut brusque aux mouvements fixateurs de l'œil. En effet, lorsque l'œil est mobile dans la tête, le mouvement fixateur de la tête est remplacé dans une certaine mesure par des rotations de l'œil dans l'orbite, et nous n'avons qu'à transporter ici les développements donnés à propos des mouvements fixateurs de la tête.

Les mouvements fixateurs de l'œil sont donc des photo-réactions oculaires, qu'il importe de ne pas confondre avec les photo-réactions somatiques. Leur " but ", disons plutôt leur raison physiologique, la signification biologique du photo-réflexe fixateur, est de ramener une photo-réception quelconque sur le centre de la rétine iconique, en raison de la plus grande précision des somato-réflexes fovéaux. Ils ont pour effet de faire que les fins mouvements visuels somatiques dépendent presque exclusivement des valences somato-motrices de la fovea. Et ce réflexe modifie, géométriquement ou psychiquement parlant, toutes les photo-réactions-somatiques. En vertu des mouvements oculaires, une photo-réaction fovéale peut prendre (en apparence) un grand nombre de valences motrices; mais en même temps toutes les autres photo-motricités somatiques sont modifiées (géométriquement parlant). — Bien

entendu, c'est l'innervation centrale du mouvement fixateur de l'œil qui modifie ainsi les photo-réflexes somatiques.

En un certain sens, les mouvements oculaires font partie intégrante de la photo-réception, puisque leur utilité est de modifier les valences motrices somatiques des photo-réceptions. Par leur moyen, les photo-réactions sur le corps se règlent automatiquement, en voie d'exécution, un peu comme certaines machines industrielles règlent elles-mêmes l'intensité de leur effort. Et pour rendre possible cette auto-régulation des photo-réflexes somatiques, il fallait la création de mécanismes nerveux qui ont apparu phylogéniquement avec la rétine nouvelle, iconante, et qui ontogéniquement sont congénitaux (1).

La projection radiaire psychique et les mouvements oculaires fixateurs.

La projection psychique est fonction (psychique) des photo-réactions somatiques. Mais les photo-réflexes oculaires modifient les photo-réactions somatiques, si celles-ci sont exprimées dans le langage de la géométrie (cosmique); et notre conscience exprime toujours les objets dans le langage de la géométrie. L'erreur à peu près universelle consiste à rattacher la localisation visuelle psychique directement aux mouvements oculaires, alors que le photo-réflexe oculaire est inconscient, et n'a qu'une influence indirecte sur cette localisation. En général, nous n'avons une conscience objectivante bien nette que de ceux de nos organes à l'aide desquels nous agissons directement sur le monde extérieur, et non de nos organes viscéraux (l'œil en est un). — La projection visuelle psychique semble surtout liée aux mouvements oculaires dans les cas, fréquents en somme, où (par suite de frénations cérébrales diverses) le photo-réflexe somatique n'aboutit pas à son terme ultime,

(1) Les animaux dépourvus d'une rétine iconante (le lapin, la grenouille, les poissons, etc.) exécutent des mouvements oculaires peu excursifs mais ce ne sont pas de vrais mouvements fixateurs. Ce sont des réflexes sur les yeux provoqués notamment par les stato-réceptions du vestibule. L'utilité, le but physiologique de ces mouvements, qui se produisent également chez l'homme, est de faire en sorte que malgré les mouvements du corps, la photo-réception (du même objet) soit le plus possible maintenue sur les mêmes éléments récepteurs (abstraction faite de la précision des motricités en cause). C'est à cette condition que les photo-réactions (somatiques) causées par cet objet (par exemple par une ligne verticale) sont toujours les mêmes. Le principe de la photo-réception (le plus possible) toujours la même est la cause véritable, physiologique, qui a soumis les mouvements oculaires (chez l'homme) à la loi de Listing (voir NUEL, *La Vision*).

musculaire ; mais alors il existe dans sa phase nerveuse, au moins dans celle à laquelle est lié l'épiphénomène psychique de la localisation. C'est sur une phase antérieure à celle-ci que le réflexe fixateur fait sentir son influence.

(A continuer).

RÉSUMÉ.

Un organe des sens est, pour la physiologie, un organe réceptivo-réacteur, et non un organe destiné à nous fournir des sensations. L'objet de la physiologie des organes des sens chez l'homme est de décrire les réactions physiologiques, depuis la réception jusqu'au terme ultime (moteur, sécréteur, etc.), et de montrer que le processus dans un quelconque des anneaux de la chaîne physiologique est cause réelle de celui qui suit, *i. e.* cause conforme au principe de la conservation de l'énergie (cosmique).

Les états psychiques ne doivent être signalés que comme de simples " épiphénomènes psychiques " des réactions physiologiques, liés à celles-ci par une causalité " inconnaissable ".

La physiologie aura à déterminer l'endroit anatomique de la réaction physiologique à laquelle est lié l'état psychique; mais elle doit bien se garder de discuter l'essence même des faits psychiques. Elle doit surtout se garder d'envisager les sensations comme le but véritable, physiologique, *i. e.* comme la raison phylogénique des réceptions, ou de voir dans la volonté ou dans d'autres états psychiques la cause des réactions.

Les *stato-réactions* sont des réflexes somatiques dont le résultat est de maintenir le corps en équilibre, dans la station verticale. L'épiphénomène psychique du stato-réflexe est la notion du haut et du bas. Cette notion est liée (par les lois de la causalité psychique) à une phase nerveuse du stato-réflexe qui reste encore à déterminer. La notion du haut et du bas n'est pas la cause des stato-réflexes. On doit dire plutôt qu'on a la notion du haut et du bas parce qu'on exécute des stato-réflexes. Il n'y a pas de sensation de l'équilibre sur lesquelles une certaine psychologie base la notion spatiale et objectivante du haut et du bas. La sensation de vertige ne survient que lorsque le mécanisme des stato-réflexes est en désarroi; elle ne saurait donc être la cause du fonctionnement normal de ce mécanisme.

Les *myo-réactions* (sens musculaire) produisent un certain maintien de notre corps et de nos membres. Ils règlent (en qualité de réflexes) nos mouvements les plus volontaires. Leur épiphénomène psychique est la représentation spatiale de nos membres. Il n'y a pas de sensations musculaires, *i. e.* des états psychiques non spatiaux, liés au fonctionnement des nerfs centripètes profonds de nos membres. Les sensations de fatigue et de douleur sont exceptionnelles, et ne sont la cause, ni de la représentation spatiale de nos membres, ni des myo-réflexes somatiques.

Les *tango-réactions* sont des réactions produites par les réceptions (adéquates) de certains nerfs de notre peau. Leur épiphénomène psychique spatial est la repré-

sentation tactile de l'espace. Mais ici nous rencontrons pour la première fois des sensations, c'est-à-dire des états psychiques qui peuvent être les mêmes avec des localisations diverses. La " métaphysique „ en a conclu erronément qu'elles pourraient exister sans localisation aucune. Rien ne prouve que la sensation tactile soit la cause (psychique naturellement) de l'objectivation spatiale. A en juger par les représentations statiques et musculaires, l'objectivation tactile pourrait même exister en l'absence de sensations tactiles.

Les *photo-réactions*. — Au bas de l'échelle animale, il n'y a que des photo-réactions somatiques, et elles sont univoques; ce sont des héliotropies (positives et négatives), et des réactions (univoques) aux variations de l'éclairage. Chez ces animaux, la photo-réaction est univoque; les photo-réceptions n'ont qu'une seule motricité somatique. — Chez la mouche, un objet visuel provoque une réaction différente selon qu'il s'avance de droite, de gauche, etc. Les photo-réactions sont plurivalentes; les photo-réceptions ont chacune une valence motrice à part. — L'homme muni d'un seul cône, celui du centre foveal, ne révèlerait à certains égards qu'une seule photo-motricité somatique, dans une seule direction, et elle ressemblerait beaucoup à de l'héliotropisme positif. Un cône ou bâtonnet non foveal a de même une seule photo-motricité somatique, différente de celle du cône foveal. Chez l'homme, les divers organes photo-récepteurs ont des motricités somatiques différentes. L'œil humain est un assemblage d'yeux élémentaires, chacun comparable à celui de la chenille. Les motricités somatiques des yeux élémentaires non fovéaux sont le plus souvent masquées par les photo-réflexes sur les yeux (mouvements fixateurs). Elles ressortent mieux de certains photo-réflexes somatiques de défense (le recul à la vue de certains objets). Le plus souvent ces photo-motricités somatiques sont sollicitées en grand nombre, et elles ne peuvent évidemment pas toutes sortir leurs effets musculaires Elles coexistent dans leur phase nerveuse, empêchées d'aller plus loin par " frénation cérébrale „.

La projection visuelle radiaire ou vision de direction est l'épiphénomène psychique de la photo-réaction somatique. La projection visuelle suivant de multiples directions résulte de ce que chaque photo-motricité somatique a un épiphénomène psychique à part Cette projection est donc liée à la photo-réaction somatique et non aux mouvements oculaires. — Il y a des sensations visuelles, *i. e.* des états psychiques qui peuvent accompagner des localisations visuelles diverses. La " métaphysique „ en a conclu erronément que la sensation visuelle pourrait exister sans localisation aucune.

Les mouvements oculaires fixateurs n'ont rien à voir directement avec la vision de direction. Ce sont là des photo-réflexes sur l'œil, comparables aux réflexes sur les organes viscéraux qui en général ne sont pas accompagnés d'état de conscience (objectivante). Ce réflexe s'est développé très tard (phylogéniquement parlant) Il a apparu (chez les mammifères supérieurs) avec la rétine iconante, ou nouvelle rétine, la fovea enfin, caractérisée en ce que ses photo-motricités somatiques sont beaucoup mieux précisées que celles de la périphérie rétinienne. Chaque cône

fovéal est l'organe photo-récepteur d'un œil à part, d'un organe à photo-réaction somatique à part, tandis que sur la périphérie rétinienne, un grand nombre de cônes (et bâtonnets) voisins ont la même motricité somatique.

La supériorité évidente des somato-motricités fovéales a été la cause phylogénique de la création d'un mécanisme réflexe, dont l'effet est de substituer la somato-motricité fovéale à celles de la périphérie rétinienne, de faire en sorte qu'un mouvement du corps soit réglé visuellement, non par une photo-réception quelconque, mais par une photo-réception fovéale. C'est là le réflexe de fixation. Il est en lui-même inconscient ; seul le photo-réflexe somatique est conscient, et l'état psychique qui y est lié est la vision radiaire, de direction. On imagine une vision de direction sans aucunes sensations, ni visuelles, ni autres.

La vision radiaire est ainsi envisagée à un point de vue exclusivement physiologique. La raison physiologique (ou phylogénique) des photo-réceptions nous est donnée dans les photo-réactions somatiques, et non dans les sensations visuelles, ni même dans les localisations visuelles psychiques. Ainsi disparaît le fameux signe local. Ainsi sont éliminées de la vision les sensations tactiles, les sensations musculaires et celles d'innervation, toutes sensations inconscientes ou subconscientes, ce qui en l'espèce est tout un.

[612.112] [Q 5202]

DE LA NATURE DE L'HYPOLEUCOCYTOSE PROPEPTONIQUE

PAR P. NOLF.

(Institut de Physiologie. Université de Liège).

PARMI les manifestations les plus caractéristiques de l'intoxication consécutive à l'injection intra-veineuse de propeptone chez le chien, il faut citer l'hypoleucocytose si prononcée, qui atteint son entier développement au cours de la première minute (DELEZENNE) et s'accompagne ultérieurement d'une hyperleucocytose considérable.

On a déjà beaucoup discuté au sujet de la nature de ce phénomène, qui fut observé pour la première fois par SAMSON-HIMMELSTJERNA, un élève d'A. SCHMIDT. Pour les uns, SAMSON-HIMMELSTJERNA (1), LOEWIT (2), WRIGHT (3), la diminution du nombre des leucocytes est la conséquence d'une destruction en masse de ces éléments par la propeptone. Pour les autres, BRUCE (4), ATHANASIU et CARVALLO (5), l'hypoleucocytose ne correspond pas à une destruction des leucocytes, mais elle est consécutive à la disparition de ces éléments, qui d'après BRUCE s'accumulent dans la rate et les poumons, tandis que ATHANASIU et CARVALLO supposent que, grâce à leurs mouvements amæboïdes exagérés, ils sortent par diapédèse des vaisseaux de l'aire splanchnique.

Plus récemment, DELEZENNE (6) a soumis le phénomène à une analyse expérimentale plus minutieuse.

(1) SAMSON-HIMMELSTJERNA. *Experimentelle Studien über das Blut in physiologisch r und pathologischer Beziehung.* Thèse de Dorpat, 1882.

(2) LOEWIT. *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.* Iena, 1892.

(3) WRIGHT. *On the leucocytes of peptone and other varieties of liquid extravascular blood* Proceed. Roy. Soc., 1892, LII, 564-569.

(4) BRUCE *On the disappearance of the leucocytes from the blood after injection of peptone.* Proceed. Roy. Soc. 1893, LV, 295-299.

(5) ATHANASIU et CARVALLO. *Recherches sur le mécanisme de l'action anticoagulante des injections intra-veineuses de peptone.* Archives de physiologie, 1896, (5), VIII, 865-881.

(6) DELEZENNE. *Action leucolytique des agents anticoagulants du groupe de la propeptone.* Archives de Physiol., 1898, (5), X, 508-521.

Il résulte de ses recherches que, mélangée *in vitro* au sang, la propeptone produit rapidement (quelques secondes à 1 ou 2 minutes) une leucolyse très nette. Chose remarquable, la destruction des globules blancs serait (endéans certaines limites) d'autant plus considérable que la quantité de propeptone ajoutée au sang est plus faible. Si WRIGHT, HALLIBURTON et BRODIE, ATHANASIU et CARVALLO n'ont pas constaté de leucolyse *in vitro*, c'est, d'après DELEZENNE, que les doses employées par ces auteurs étaient trop élevées.

Cependant comme la diminution du nombre des leucocytes produite *in vitro* n'est de loin pas comparable en intensité à celle qui s'observe après l'injection dans les veines des doses correspondantes, DELEZENNE fait intervenir l'action adjuvante de la chute de pression artérielle consécutive à l'administration intra-veineuse de propeptone.

Tout dernièrement, DASTRE et ses élèves ont repris la question et sont arrivés à un résultat opposé à celui de DELEZENNE. D'après eux, la peptone est dépourvue *in vitro* de tout pouvoir leucolytique.

J'avais fait moi-même des recherches du même genre avec un résultat tout aussi négatif que DASTRE, HENRI et STODEL (1). J'en ai formulé la donnée générale dans une note de deux lignes insérée au bas du texte de mon mémoire (2) sur l'immunité propeptonique du chien.

FALLOISE (3) a eu l'occasion au cours de ses recherches sur l'origine de l'alexine des sérums actifs, d'étudier la même question et lui aussi a pu s'assurer du manque d'action directe de la propeptone sur les leucocytes.

Ces résultats négatifs ont d'ailleurs toute la netteté désirable. Il n'est peut-être pas inutile de communiquer les données objectives de l'un ou l'autre de ces essais, tous semblables, en indiquant le détail de la technique suivie.

Le produit employé fut toujours la peptone de Witte, très constante dans ses effets sur l'organisme du chien. J'en préparais diverses solutions de concentration croissante, en employant comme liquide dissolvant la solution de chlorure sodique à 0.75 °/o. Il était introduit de ces solutions un volume égal (0.25 c.c.) dans une série de petits ballons gradués de 10 c.c.. Un premier ballon contenait 0.25 c.c. de chlorure sodique à 0.75 °/o. Le sang

(1) DASTRE, VICTOR HENRI et STODEL. *De la prétendue leucolyse provoquée par la propeptone.* C. R. Soc. Biol., 1903, LV, 1347-1350.

(2) P. NOLF. *Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien.* Bull. Ac. roy. Belg. (cl. d. sc.), 1902, 979-1025.

(3) FALLOISE. *Sur l'existence de l'alexine hémolytique dans le plasma sanguin.* Bull. Ac. roy. Belg. (cl. d. sc.), 1903, 521-597.



était prélevé au moyen d'une pipette de verre graduée de 5 c.c. et réparti par doses de 1 c.c. dans chacun des ballons. On agitait de façon à opérer un mélange intime, on laissait au contact pendant deux, trois minutes, (aussi longtemps que possible avant tout début de coagulation) puis on ajoutait rapidement de l'acide acétique à 1 °/₀ de manière à remplir les ballons aux $^4/_5$ environ et l'on agitait vivement pour obtenir un mélange homogène. Quand la mousse était tombée, le volume de 10 c. c. était parfait au moyen du même liquide.

La numération se faisait directement dans ce liquide après nouvelle agitation avec quelques fines perles de verre. Une gouttelette était portée au moyen d'une pipette très effilée sur le porte-objet de l'appareil Thomas-Zeiss.

Les numérations portèrent sur l'ensemble des 400 petits carrés et furent répétées trois fois pour chaque échantillon. Le chiffre indiqué est la moyenne des résultats obtenus.

Voici le résultat d'un essai de ce genre (durée de contact : 3 minutes).

Sang	Volume et concentration de la solution ajoutée	Teneur du mélange en peptone	Nombre des leucocytes trouvés
1 cc.	0.25 cc. à 5 °/₀ de peptone	1 °/₀	9200
1 cc.	0.25 cc. à 2.5 °/₀ de peptone	0.5 °/₀	9300
1 cc	0.25 cc. à 1.25 °/₀ de peptone	0.25 °/₀	9100
1 cc.	0.25 cc. de chlorure sodique sans peptone	0	9400

Les concentrations de ces différents mélanges correspondent aux doses qui sont habituellement injectées dans les veines et qui varient suivant les auteurs de 0,20 à 1 gr. [1] de peptone par kilogramme d'animal (ou 70 à 80 cc. de sang). D'ailleurs, le chien qui fournit le sang destiné aux précédentes numérations, reçut lui-même dans les veines 0,20 gr. de peptone de Witte par kilogramme et le nombre des leucocytes tomba de 9400 à 1300.

[1] La dose de 0.03 gr. de peptone de Witte par kilogramme est suffisante, quand elle est injectée en cinq secondes environ, pour produire l'hypoleucocytose habituelle.

Dans d'autres essais, le liquide destiné à la préparation des diverses solutions de propeptone fut la solution à 1 °/₀ d'oxalate sodique. Les propriétés anticoagulantes de l'oxalate sodique permettaient de laisser agir la propeptone pendant plusieurs heures sur les leucocytes du sang avant d'ajouter l'acide acétique. Les résultats ne furent guère différents des précédents. En voici un exemple.

Sang	Volume et concentration de la solution ajoutée	Teneur du mélange en peptone	Nombre des leucocytes trouvés
1 cc.	0.25 cc. d'oxalate sodique à 1 °/₀	0	7750
1 cc.	0.25 cc. d'oxalate sodique à 1 °/₀ + 1.25 °/₀ de peptone de Witte	0.25 °/₀	7700
1 cc	0.25 cc. d'oxalate sodique à 1 °/₀ + 10 °/₀ de peptone de Witte	2 °/₀	7900

En présence de la netteté de ces chiffres, qui sont en parfait accord avec les résultats de Dastre, Henri et Stodel, il semble bien que le doute ne soit plus permis et que l'on puisse considérer comme une question tranchée définitivement dans le sens de la négation, celle de savoir si, oui ou non, la propeptone est un agent leucolytique.

Cette conclusion est d'ailleurs en plein accord avec l'ancienne observation de Fano, confirmée par de nombreux physiologistes, d'après laquelle les leucocytes sont doués dans le plasma propeptoné d'une vitalité très grande, comme l'indique l'exagération de leurs mouvements amæboïdes.

Existe-t-il d'ailleurs des agents leucolytiques et la leucolyse correspond-elle bien à une réalité ?

On est étonné, à la lecture des mémoires et des traités, de la facilité avec laquelle certaines opinions mal fondées s'introduisent dans la science. C'est encore aujourd'hui une idée classique en physiologie que la coagulation du sang est la conséquence d'une destruction de leucocytes, d'une leucolyse. Si l'on recherche l'origine de cette opinion, on trouve qu'elle est uniquement basée sur le résultat de numérations de leucocytes faites avant et après

coagulation comparativement dans le sang normal et dans le sérum du caillot ou dans le sang normal et dans le sang défibriné. Ces observations furent faites par HEYL (1), un élève de A. SCHMIDT.

Ainsi donc la seule diminution du nombre des leucocytes dans le sang après coagulation a suffi pour faire admettre que les leucocytes disparus sont détruits. Et cette affirmation vient d'un élève de A. SCHMIDT, du physiologiste qui vit au microscope pendant la coagulation, les filaments de fibrine prendrent naissance à la surface des globules blancs et s'irradier de ces centres dans le milieu avoisinant. Cette observation seule est de nature à faire prévoir que le sang après coagulation ne contiendra plus dans sa partie liquide qu'une fraction plus ou moins élevée des leucocytes préexistants, la plupart d'entre eux ayant été englobés dans le réseau fibrineux, dont ils occupent les nœuds. A vrai dire, HEYL envisage la possibilité de cette explication, mais pour la rejeter immédiatement sans plus ample examen expérimental, sous prétexte que si les globules blancs étaient englobés par la fibrine, il devrait en être de même des globules rouges. Or, le nombre des hématies ne subit aucune diminution pendant la coagulation.

Dans ces derniers temps, différents physiologistes ont repris l'étude de ce point. GÜRBER (2) et après lui BAYON (3) en ont fait une étude détaillée et leur conclusion est celle qui se recommande *a priori* à l'esprit non prévenu. Il résulte de leurs recherches que les leucocytes qui disparaissent au cours de la coagulation ne sont pas détruits, mais simplement retenus dans la trame fibrineuse.

DASTRE (4) a défendu récemment la même opinion et montré par des observations nombreuses que l'acte de coagulation n'est lié en rien à une destruction des leucocytes.

Il est très probable que cette nouvelle interprétation de la prétendue leuco-

(1) HEYL. *Zählungsresultate betreffend die farblosen und die rothen Blutkörperchen* Thèse de Dorpat. 1882.

(2) GÜRBER. *Weisse Blutkörperchen und Blutgerinnung* Sitz d. Würzb. phys. medic. Gesellsch., 1892.

(3) BAYON. *Leukocyten und Blutgerinnung*. Zeitsch f. Biol., 1904, XLV, 104-111.

(4) Cette explication de la disparition des leucocytes pendant la coagulation, n'exclut pas une destruction ultérieure, *plus tardive* de ces éléments par autolyse, en tous points semblable à celle qui amène la désorganisation, la liquéfaction de bon nombre de tissus (RULOT).

(5) DASTRE. *Sur les causes initiales de la coagulation*. C. R. Soc. Biol., 1903, LV, 1342-1350.

lyse de coagulation s'étendra aux nombreux exemples de leucolyse par agents chimiques, qui ont été se multipliant si rapidement dans ces dernières années. Ici aussi, en se basant sur cette opinion (que rien ne vérifie au point de vue chimique) que le leucocyte est un être essentiellement fragile, on a cru pouvoir admettre pour lui ce qui a été reconnu manifestement faux pour toutes les autres cellules de l'organisme. Quel est le sérum cytolytique, ou la toxine ou l'enzyme qui soit assez actif pour dissoudre sans résidu en quelques secondes une cellule vivante contenant son noyau ? Les sérums cytolytiques les plus actifs, les sérums hémolytiques obtenus par vaccination, qui possèdent une action désorganisante si puissante vis-à-vis du protoplasma des globules rouges nucléés, sont dénués de toute action sur le noyau. Sur quoi se base-t-on pour admettre que les noyaux des leucocytes se dissolvent sans résidu en quelques secondes dans un grand nombre de liquides et de solutions (toxines, extraits d'organes, bouillons, etc.) dont le caractère commun est précisément le manque d'affinités chimiques bien vives et bien déterminées ?

On sait pourtant depuis d'anciennes recherches de Miescher que la forme nucléaire des globules du pus n'est pas altérée après plusieurs heures d'action d'un suc gastrique actif. Et l'on utilise encore en clinique comme réactif de la pyurie l'adjonction d'une solution de soude concentrée (c'est-à-dire du réactif dissolvant par excellence de toutes les substances albuminoïdes) à l'urine supposée contenir des leucocytes, dans le but de transformer ceux-ci en une masse visqueuse, désorganisée il est vrai, mais nullement liquide, très visible au contraire à l'œil nu.

Ce que la soude concentrée ne fait qu'imparfaitement, ce que le suc gastrique n'effectue pas après plusieurs heures, les agents leucolytiques ne le réaliseront pas non plus. On peut l'affirmer nettement *a priori*. Et l'expérience le prouve *a posteriori*, comme il a été dit plus haut, pour le prototype de ces substances, la propeptone.

Comment expliquer l'opinion erronée des physiologistes qui ont cru donner la preuve de la leucolyse *in vitro* par la propeptone ? Je serais tenté de croire que le facteur d'erreur qui s'est glissé dans leurs expériences a consisté en une coagulation incomplète, se produisant dans les liquides où se faisaient les numérations, ou tout au moins en une agglutination partielle des leucocytes sous l'influence de la propeptone. J'ai pu constater au début de mes numérations que là se trouvait la grosse cause de mes erreurs personnelles.

Si l'hypoleucocytose observée sur l'animal auquel on vient d'injecter de la

propeptone n'est pas la conséquence d'une leucolyse vraie, à quoi est-elle due ?

On est naturellement tenté de faire jouer un rôle à la forte chute de pression artérielle, qui suit l'injection de propeptone. Pour trancher la question, DELEZENNE a étudié chez le chien l'influence de la section des deux splanchniques sur le nombre des leucocytes. Il a pu constater qu'effectivement la chute profonde de la pression artérielle qui en est la conséquence, avait provoqué une diminution notable du nombre des leucocytes du sang carotidien. Mais cette leucopénie n'est de loin pas aussi notable que celle qui suit l'injection intra-veineuse de propeptone. De sorte que si la chute de pression artérielle survenant au cours de l'intoxication propeptonée, peut contribuer à l'abaissement du nombre des leucocytes dans le sang en circulation, elle n'en est en tout cas pas la cause originelle.

Ultérieurement RUECHEL et SPITTA (1) ont pu faire chez le lapin des observations confirmant complètement celles de DELEZENNE chez le chien.

On peut d'ailleurs réaliser expérimentalement les conditions inverses de l'expérience de DELEZENNE.

GLEY et LEBAS ont démontré que des doses de peptone de Witte beaucoup plus faibles que celles que l'on emploie habituellement, peuvent produire l'incoagulabilité du sang de chien, à condition d'être injectées vivement. Mes observations ont pleinement confirmé celles des auteurs français et la dose de 0,03 gr. de peptone de Witte par kilogramme, administrée en moins de dix secondes, s'est toujours montrée active dans mes expériences, non seulement sur la coagulation du sang mais aussi sur la pression artérielle et le nombre des leucocytes.

Si l'on abaisse la quantité de propeptone injectée au-dessous de la dose de 0,03 gr., on voit l'effet sur la pression et celui sur la coagulation diminuer parallèlement en intensité et en durée, puis la chute de pression ne se produit plus du tout, tandis que la coagulabilité du sang est augmentée au lieu d'être diminuée. Ces phénomènes s'observent déjà chez certains chiens pour des quantités (0,02 gr.) à peines inférieures à la dose limite (0,03 gr.). Chez d'autres, plus sensibles, il faut diminuer un peu plus la quantité administrée.

Une propeptone que j'avais préparée moi-même en l'isolant par la saturation au sulfate ammonique d'un liquide de digestion de fibrine de porc dans du suc gastrique de chien se montra un peu moins active.

(1) RUECHEL et SPITTA. *Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten*. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1903, XLIX, 285.

Chez certains chiens, la dose de 0,03 gr. par kilogramme n'avait aucune action dépressive sur la pression ou retardante sur la coagulation. Mais, constatation régulière, ces doses qui se trouvent à la limite d'action, produisent encore une hypoleucocytose très notable. Ce phénomène doit donc être considéré comme la réaction la plus sensible de l'organisme du chien à l'injection intra-veineuse brusque de petites quantités de propeptone.

Voici un exemple :

Chien de 6,5 kgr.

A 15 h. 25 prise de sang, coagulé à 15 h. 35; 32400 leucocytes; pression carotidienne : 16,6 cm.

A 15 h. 37 injection en 5 secondes de 0,195 gr. de propeptone. A 15 h. 41 prise de sang, coagulé à 15 h. 43; 12600 leucocytes; pression carotidienne : 16,7 cm.

On peut mettre en évidence d'une autre manière cette indépendance entre la pression du sang et l'hypoleucocytose dans l'intoxication propeptonée. Si l'on fait l'injection intraveineuse de propeptone assez lentement pour ne pas influencer la coagulation, on arrive néanmoins à produire une hypoleucocytose et une chute de pression artérielle aussi marquée qu'après injection brusque [1]. Or, il peut arriver que l'hypoleucocytose soit déjà maxima à un moment, où la pression artérielle n'est pas ou est à peine influencée. C'est ainsi que chez un chien après injection de 0,14 gr. par kilogramme, en 21 minutes, la pression carotidienne était tombée de 17 à 15 cm. et le nombre des leucocytes de 10550 à 850.

Il est donc bien prouvé par ces diverses constatations expérimentales que l'hypoleucocytose n'est pas la conséquence de la chute de pression artérielle. Elle relève d'une autre cause.

Parmi mes nombreuses expériences sur la réaction de l'organisme du chien à l'injection intra-veineuse de propeptone, il en est un certain nombre qui portent sur des animaux dont l'aorte thoracique avait été préalablement obstruée. Au cours de ces essais, j'eus l'occasion de relever quelques particularités qui sont de nature à jeter une certaine lumière sur la nature de l'hypoleucocytose.

On sait depuis les travaux de Contejean, Gley et Pachon, Hédon et Delezenne, que l'injection de propeptone faite au chien privé de son foie, ne produit pas l'incoagulabilité du sang. Il en est naturellement de même (l'expérience fut d'ailleurs faite par Delezenne) chez les animaux, dont l'aorte est fermée au-dessus du foie.

(1) P. Nolf. *Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien.*

Cependant, la simple occlusion aortique n'est pas toujours suffisante. Quand on injecte en quelques secondes 20 centigrammes de peptone de Witte par kilogramme dans la veine jugulaire d'un chien dont l'aorte est fermée au-dessus du foie, on obtient d'habitude les effets atténués de l'injection intra-veineuse, c'est-à-dire que le sang recueilli quelques minutes après l'injection ne donne un caillot partiel qu'après plusieurs heures, caillot qui d'habitude se complète dans les vingt-quatre heures. Pour éviter sûrement toute action anticoagulante de la propeptone, il est de toute nécessité de prendre une mesure complémentaire de l'obstruction de l'aorte, qui consiste à lier les artères mammaires internes. Ces dernières constituent, par leur anastomose avec les épigastriques, une voie collatérale suffisante pour remédier en partie au défaut d'irrigation de la partie postérieure du corps par l'aorte. Quand elles sont liées, le résultat de l'expérience est absolument régulier, jamais le sang de la circulation réduite ne perd sa coagulabilité après une injection de propeptone dans la jugulaire, au contraire.

Dans les expériences de ce genre, voici la technique qui fut définitivement adoptée :

Les chiens employés, d'un poids de 5 à 10 kilogrammes, à jeûn depuis 24 heures, recevaient 1 centigramme de morphine par kilogramme. Après avoir préparé une jugulaire externe et les deux carotides, dont l'une était mise en relation avec un manomètre à mercure et l'autre pourvue d'une canule de verre droite, destinée aux prises de sang, on introduisait une canule dans la trachée, de façon à pouvoir commencer la respiration artificielle dès que besoin en serait. On sectionnait au thermocautère les muscles sterno-cleïdo-mastoïdiens et sterno-hyoïdiens à leur insertion sur le sternum, de façon à pouvoir aller avec l'index à la recherche des deux artères mammaires internes, qui étaient liées près de leur origine. Pendant cette manœuvre, la plèvre est presque fatalement perforée. On commençait à ce moment la respiration artificielle (au moyen d'air chauffé). Puis la poitrine était trouée à droite et à gauche, dans le 6e ou le 7e espace intercostal, d'un orifice suffisant pour permettre l'entrée facile de l'index. En se guidant par ce dernier, on plaçait sur la veine cave inférieure d'un côté, sur l'aorte de l'autre, au-dessus du diaphragme, deux érignes mousses courtes, qu'on laissait à demeure dans le thorax. A chaque érigne est fixée une ficelle portant un poids, de façon à pouvoir, en laissant à un moment donné pendre les poids de chaque côté de la table d'opération, opérer sur les érignes une traction suffisante pour inter-

rompre complètement le cours du sang dans l'aorte et la veine cave inférieure. La désocclusion s'obtenait en relevant les poids.

Chez un chien ainsi préparé, l'expérience consistait à interrompre la circulation dans la partie postérieure du corps, à injecter dans la jugulaire une quantité variable de propeptone, à observer les effets sur la pression artérielle, la coagulation du sang et le nombre de leucocytes, puis à rétablir le cours du sang, pour voir quels changements nouveaux s'opéraient dans les trois domaines.

Mais il était utile de fixer au préalable l'évolution des phénomènes, quand l'expérience est faite *à blanc*, sans injection de propeptone, pour une durée d'occlusion de 3 à 10 minutes. Au moment de l'occlusion, l'animal est pris régulièrement d'agitation et de dyspnée. D'habitude, la pression artérielle s'élève modérément au début, pour subir ultérieurement une descente progressive qui l'amène un peu au-dessous du niveau primitif. Quelquefois (il semble que ce soit quand l'animal s'agite violemment), la pression artérielle tombe d'emblée et se relève plus tard. Dans un cas, il s'est établi au moment de l'occlusion de belles courbes de troisième ordre (embrassant plusieurs mouvements respiratoires) de la pression artérielle.

Il ne semble pas que les occlusions de courte durée (3 à 10 minutes) aient une influence quelconque sur la coagulation, mais régulièrement le nombre de leucocytes est diminué dans la circulation limitée.

Voici quelques chiffres :

I. — 6.600 leucocytes (au lieu de 7.600) après 2 minutes 30 secondes d'occlusion.

II. — 5.500 leucocytes (au lieu de 6.700) après 2 minutes 20 secondes d'occlusion.

III. — 9.500 leucocytes (au lieu de 12.700) après 4 minutes d'occlusion.

IV. — 19.800 leucocytes (au lieu de 21.300) après 3 minutes d'occlusion.

Au moment de la désocclusion, on assiste d'habitude à une chute manométrique de quelques secondes, due à ce que les conséquences de l'afflux du sang par la veine cave s'établissent un peu plus tardivement que celles de la désocclusion aortique, mais la pression remonte immédiatement au niveau qu'elle occupait pendant l'occlusion, la dépasse et atteint d'habitude après quelques minutes la valeur qu'elle possédait avant l'occlusion.

Le nombre des leucocytes a une tendance tout aussi rapide à redevenir normal : Dans l'expérience I, il est de 8,100 après 16 minutes de désocclu-

sion ; dans II, de 6.500 après 5 minutes ; dans III, de 12.800 après 4 minutes 30 secondes.

La coagulabilité du sang est régulièrement influencée. Après la désocclusion, le sang est très coagulable. Il se prend en masse quelques secondes après la sortie de l'artère.

Il était utile de fixer ces points, afin de pouvoir apprécier les changements que produit l'injection intra-veineuse de propeptone.

La dose de propeptone injectée varia, suivant les essais, de 0,05 gramme à 0,30 gramme par kilogramme. Dans la plupart des expériences, on injecta 0,1 gramme par kilogramme.

En admettant que la quantité de sang contenue dans la partie antérieure du corps est sensiblement égale à la moitié de la masse totale du sang, on aura donc, par le fait de l'injection de cette dose, une concentration de propeptone dans la circulation limitée équivalente à celle produite par l'administration d'une dose double à l'animal normal.

D'habitude, après l'injection de 0,1 gramme de peptone de Witte chez un chien à l'aorte et la veine cave inférieure fermées, on obtient une chute de pression carotidienne considérable. Elle se différencie cependant de la chute de pression obtenue chez l'animal normal en ce qu'elle est plus lente à se produire et moins profonde. Le point le plus déclive est atteint le plus souvent après 2 minutes environ.

L'hypoleucocytose obtenue est également très nette, mais, de même que la chute artérielle, elle est moindre que chez le chien normal.

Quant à la coagulabilité du sang, il a été dit qu'elle était augmentée.

Dans la plupart des expériences, la désocclusion fut faite environ 4 minutes après l'injection. Les phénomènes consécutifs sont d'habitude la contrepartie de ce qui se passe après la désocclusion non précédée d'une injection de propeptone.

Après celle-ci, on observa une augmentation de la pression artérielle, de la coagulabilité du sang, du nombre des leucocytes. Après celle-là la pression artérielle déjà abaissée, tombe d'habitude encore plus bas, la coagulabilité est souvent fortement diminuée ou supprimée, le nombre de leucocytes subit une nouvelle diminution.

Voici d'ailleurs le protocole de trois expériences :

Expérience I.

Chien de 6 kilogr.

A 16 h. 11 prise de sang, coagulé à 16 h. 18 $^1/_2$; 7.600 leucocytes, pression artérielle 15,8 cm.

A 16 h. 19 $^1/_2$ occlusion de l'aorte et de la veine cave. A 16 h. 22 prise de sang coagulé à 16 h. 25; 6.600 leucocytes. A 16 h. 23 pression artérielle : 14,9 cm.

A ce moment, désocclusion.

A 16 h. 25 prise de sang, coagulé à 16 h. 25 $^1/_2$; 6.600 leucocytes.

A 16 h. 39 prise de sang, coagulé à 16 h. 41 ; 8.100 leucocytes.

A ce moment la pression artérielle : 13,9 cm.

Nouvelle occlusion à 16 h. 39.

A 16 h. 41 injection en 7 secondes de 0,6 gr. de peptone de Witte dissous dans 15 c.c. de liquide physiologique.

A 16 h. 44 $^1/_2$ prise de sang, coagulé à 16 h. 45 $^1/_2$; 1.300 leucocytes.

A 16 h. 45 la pression carotidienne est de 13,8 cm.

A ce moment désocclusion.

La pression artérielle tombe en 1 minute à 4,5 cm.

A 16 h. 46 $^1/_2$ prise de sang, coagulé à 16 h. 48; 1.100 leucocytes.

A 16 h. 55 prise de sang, coagulé à 16 h. 58.

Expérience II.

Chien de 7 kilogr.

A 18 h. 6 prise de sang, coagulé à 18 h. 7 ; 6.700 leucocytes; pression carotidienne: 15 cm.

A 18 h. 8 occlusion de l'aorte et de la veine cave.

A 18 h. 10'20" prise de sang, coagulé à 18 h. 15; 5 500 leucocytes; à 18 h. 11 pression carotidienne : 13,6 cm.

A ce moment, désocclusion.

A 18 h. 15 prise de sang, coagulé à 18 h. 16 ; 6.500 leucocytes.

A 18 h. 16 pression artérielle : 15,7 cm.

A 18 h. 18'40" occlusion.

A 18 h. 19 injection en 1'45" de 0,7 gr. de peptone de Witte dissous dans 20 c.c. de solution physiologique. La pression tombe lentement à 6,8 cm., où elle reste stationnaire.

A 18 h. 21 $^1/_2$ prise de sang, coagulé à 18 h. 22 $^1/_2$; 2.600 leucocytes.

A 18 h. 22 désocclusion ; la pression carotidienne tombe à 3,9 cm. en 2 minutes. Elle se relève lentement ensuite ; à 18 h. 27 prise de sang, qui reste complètement fluide pendant 24 heures ; 1.700 leucocytes.

Expérience III

Chien de 9 kilogr.

A 12 h. 10 prise de sang, coagulé à 12 h. 15; 10 300 leucocytes.

A 12 h. 17 pression artérielle 17,6 cm.

A ce moment, occlusion de l'aorte et de la veine cave.

A 12 h. 20 prise de sang, coagulé à 12 h. 22; 10.800 leucocytes.

A 12 h 20 $^1/_2$ pression artérielle : 15,5 cm. A ce moment, désocclusion.

A 12 h. 23, pression artérielle : 16,6 cm.

A 12 h. 27 prise de sang, coagulé à 12 h. 27 $^1/_2$; 11.000 leucocytes.

A 12 h. 28 $^1/_2$ nouvelle occlusion.

On commence à 12 h. 29'40'' l'injection en 90 secondes de 0,9 gr. de peptone de Witte dissous dans 25 c. c. de liquide physiologique.

La pression carotidienne tombe lentement à 9,5 cm. et reste à ce niveau.

A 12 h. 32'30'' prise de sang, coagulé à 12 h. 33; 2.500 leucocytes.

Désocclusion à 12 h. 33'20''; la pression carotidienne tombe à 4,7 cm. en 2 minutes et se relève faiblement et lentement ensuite.

A 12 h. 35 prise de sang, coagulé à 12 h. 37; 2.200 leucocytes.

A 12 h. 38 $^1/_2$ prise de sang, coagulé à 12 h. 42; 1.500 leucocytes.

L'expérience I montre, plus nettement que les deux autres, l'action manifestement plus faible de la propeptone sur les vaisseaux de la partie antérieure du corps que sur ceux de la partie postérieure.

Pendant l'occlusion, la pression était restée à 13,8 cm. La désocclusion fut suivie d'une chute à 4,5 cm. Et cependant il faut bien admettre que pendant les quatre minutes de circulation du sang mélangé de propeptone dans la moitié antérieure du corps, une partie notable du produit doit avoir disparu. D'autre part lors de la désocclusion, la concentration tombe encore de moitié, par suite du mélange du sang de la moitié antérieure avec celui de la moitié postérieure. Si malgré ces conditions très défavorables, la pression artérielle générale tombe après la désocclusion, au lieu de s'élever (comme lors d'une désocclusion non précédée d'injection de propeptone) c'est que les vaisseaux de la partie postérieure du corps, et spécialement les vaisseaux abdominaux, subissent sous l'influence des faibles quantités de propeptone, qui persistent dans le sang, une dilatation beaucoup plus considérable que celle que des concentrations bien plus fortes sont en état de produire sur les vaisseaux de la partie antérieure.

On sait par les recherches de THOMPSON (1), confirmées par les miennes (2),

(1) THOMPSON. *Peptone and circulation*. Journal of Physiology, 1899, XXIV, 374-427; XXV, 1-21.

(2) P. NOLF. *Procédé nouveau applicable à l'étude des substances à action vaso-motrice*. Bull. Ac. roy. Belg. (Cl. d. Sc.), 1902, 895-912.

que la dilatation vasculaire causée par la propeptone est d'origine périphérique, et résulte de l'action directe de cette substance sur la paroi vasculaire. De plus, THOMPSON a démontré que les vaisseaux des différents organes sont inégalement sensibles à l'action de la propeptone et j'ai pu confirmer et étendre cette proposition par l'étude des modifications produites sur la circulation pulmonaire par les injections intra-veineuses de propeptone (1).

Le résultat si net de l'expérience I confirme complètement cette double proposition. Et la confirmation ne semble pas superflue, étant donnée l'importance que pourrait prendre le fait découvert par THOMPSON. Car il constitue la première preuve bien authentique de l'existence de propriétés biologiques différentes de la paroi des vaisseaux dans les différents territoires vasculaires de l'organisme des animaux supérieurs.

L'expérience de désocclusion est intéressante à d'autres points de vue.

L'essai II montre que lorsque la désocclusion s'opère dans un délai rapproché de l'injection de propeptone (3'), elle est suivie d'incoagulabilité du sang. Dans les expériences I et III, le sang resta coagulable pour une même dose injectée après un délai de 4 minutes. Cette durée semble être la limite pour la dose de 0,1 gr. de peptone par kilogramme. Pour la dose double, j'ai pu observer l'incoagulabilité dans un cas où la désocclusion survint 6 minutes après l'injection. Pour des doses même plus considérables (0,3 gr. par kilogr.), le résultat fut toujours négatif après un délai de dix minutes. Les animaux ainsi traités sont en immunité à l'égard d'une injection ultérieure de propeptone.

En ce qui concerne la marche de l'hypoleucocytose, il a été dit plus haut que dans la plupart des cas, l'hypoleucocytose déjà très notable dans la circulation limitée, s'accentue encore après la désocclusion. Ce résultat est particulièrement net, quand l'injection de propeptone se fait à une vitesse modérée comme dans les expériences II et III.

Il prouve que l'hypoleucocytose n'est pas fonction simple de la concentration du sang en propeptone, puisqu'après désocclusion, cette concentration diminue de moitié, tandis que l'hypoleucocytose s'accentue.

Cette constatation est la condamnation de toute théorie qui expliquerait la leucopénie par une action exclusive de la propeptone sur les leucocytes.

De plus, l'expérience nous apprend que l'accentuation de l'hypoleucocytose

(1) P. NOLF. *Action des injections intra-veineuses de propeptone sur la pression dans l'artère et la veine pulmonaires.* Arch. de Biologie, 1903, t. XX.



va toujours de pair avec une exagération de la chute manométrique. Les deux phénomènes sont parallèles et il existe entre eux plus qu'une simple coïncidence. Et ce qui le prouve, c'est que pour un chien, chez lequel exceptionnellement après injection de 0.1 gr. par kilogramme, la désocclusion opérée après 4 minutes fut suivie d'une hausse carotidienne immédiate (de 8.8 cm. à 18 cm. en 3 minutes), le nombre des leucocytes augmenta au lieu de diminuer, passa en deux minutes de 1500 à 3600.

D'autre part, au cours de mes expériences sur les effets de l'injection intra-veineuse lente de propeptone, j'avais pu constater qu'un animal, dont la pression artérielle avait été peu influencée par la dose habituelle, offrait aussi une diminution du nombre des leucocytes de beaucoup inférieure à la normale.

Chute de pression et hypoleucocytose vont de pair, bien que, ainsi qu'il a été prouvé plus haut, l'hypoleucocytose ne soit pas la conséquence de la chute de pression (l'expérience I en fournit un nouvel exemple).

Il est plus vraisemblable de supposer que les deux phénomènes sont dus à une seule cause, sont la double expression d'une même altération primitive, celle de la paroi vasculaire.

Si après désocclusion, la pression artérielle tombe au lieu de se relever, c'est, ainsi qu'il a été dit plus haut, parce que les vaisseaux des viscères abdominaux sont beaucoup plus sensibles à la propeptone que ceux des autres organes. L'altération vasculaire sera donc maximale après la désocclusion et elle sera localisée surtout dans l'étendue de l'aire splanchnique.

Cette altération de la paroi vasculaire est la conséquence de son imprégnation par la propeptone. Cette imprégnation se fait du dedans vers le dehors. La membrane vasculaire atteinte en premier lieu sera donc la membrane interne, l'endothélium. Tant que les doses de propeptone administrées ne produisent pas de chute de pression artérielle, il y a lieu d'admettre que l'imprégnation de la paroi vasculaire reste superficielle, l'endothélium étant seul atteint.

En même temps qu'elle pénètre l'endothélium vasculaire, la propeptone porte aussi son action sur les leucocytes du sang. Il est bien démontré par les expériences de Delezenne (1) que ces derniers réagissent vivement à la présence de la propeptone dans le plasma.

(1) Delezenne. *Rôle du foie et des leucocytes dans le mode d'action des substances anticoagulantes.* Arch. de Phys., 1898, 5e série X, 568-583.

Après l'administration intra-veineuse du produit, c'est donc un sang chargé de leucocytes altérés, qui circule dans des canaux, dont la paroi est altérée elle aussi. Les rapports de contact entre leucocytes et endothélium sont complètement transformés. Et la diminution du nombre des leucocytes dans le sang des grosses artères s'explique par une stagnation en d'autres endroits de l'appareil vasculaire, causée par une adhérence plus intime entre les globules et l'endothélium.

L'hypoleucocytose propeptonique ainsi envisagée devient un phénomène analogue à ceux que les bactériologistes ont étudiés sous le nom d'agglutination. Elle résulterait d'une agglutination incomplète des leucocytes entre eux et avec l'endothélium vasculaire.

En quels endroits de l'appareil vasculaire cette agglutination se fera-t-elle? Evidemment là où les conditions mécaniques sont le plus favorables, où la vitesse du sang est minima, c'est-à-dire dans les capillaires.

On peut donc s'attendre à trouver les leucocytes accumulés dans les divers réseaux vasculaires de l'organisme pendant l'hypoleucocytose propeptonique. C'est effectivement ce qu'a révélé à Ruechel et Spitta l'examen microscopique pratiqué sur des coupes d'organes fixés. Les capillaires du foie et des poumons (seuls organes examinés) furent trouvés bourrés de globules blancs.

Il est probable que parmi les divers réseaux capillaires, c'est chez ceux où l'altération de la paroi est la plus forte, toutes les autres conditions étant supposées les mêmes, que la stagnation leucocytaire est la plus marquée. On arriverait probablement, par l'administration de doses appropriées à des vitesses convenables, à limiter à ces territoires seuls l'accumulation des leucocytes.

Avant de terminer l'exposé de ces recherches, il me reste à dire quelques mots d'un phénomène observé par d'autres auteurs après des injections intra-veineuses de propeptone faites dans des conditions un peu spéciales, phénomène consistant en une liquéfaction secondaire d'un caillot sanguin normal à première vue.

Ce sont surtout Gley et Lebas [1] qui, dans leur étude soigneuse des conditions de production de l'immunité propeptonique, en ont donné de nombreux exemples. Il ressort des expériences des physiologistes français que d'une manière générale, chez un chien doué d'immunité grâce à l'administration

(1) Gley et Lebas. *Immunité contre l'action de la peptone.* Archives de Physiologie, 1897, 5e série, IX, 848-868.



d'une faible dose de propeptone, l'injection intra-veineuse d'une dose forte n'empêche pas le sang de se coaguler, mais le caillot obtenu subit ultérieurement une liquéfaction rapide. Le sang redevient complètement fluide pour le rester définitivement.

La fibrinolyse est un phénomène normal. Dastre [1] a démontré que dans le sang de l'animal sain, recueilli aseptiquement, la fibrine primitivement précipitée subit secondairement une liquéfaction plus ou moins complète.

Cette fibrinolyse est due, d'après des recherches de Rulot [2], à la digestion de la fibrine par les enzymes protéolytiques des leucocytes incorporés dans le caillot.

Il est intéressant de constater l'influence favorisante considérable que les injections de propeptone faites dans certaines conditions (Gley et Lebas) exercent sur la fibrinolyse normale et plus intéressant encore d'en rechercher les causes.

La fibrinolyse qui devient si rapide dans ces conditions ne peut être attribuée à un enrichissement du caillot en enzymes leucocytaires, causé par une accumulation anormale des globules blancs. Nous savons au contraire que le sang, dont la fibrine est tirée, a été privé d'une grande partie de ses leucocytes par l'injection de propeptone. Faut-il supposer que la liquéfaction secondaire du caillot est l'expression d'une réaction anticoagulante insuffisante pour aboutir à l'incoagulabilité d'emblée, n'arrivant à se manifester que tardivement *in vitro*.

C'est l'opinion à laquelle Gley et Lebas paraissent vouloir s'arrêter. Il ne semble pas cependant qu'il en soit ainsi; du moins cette opinion se concilie mal avec un fait nouveau résultant de mes recherches.

Quand à un chien, dont l'aorte et la veine cave sont obturées, on injecte par la jugulaire une dose de 0,2 gr. de peptone de Witte par kilogramme, le sang recueilli après quelques minutes se prend toujours rapidement en un caillot ferme d'aspect normal, qui régulièrement subit une fibrinolyse complète dans les 24 heures. Si après désocclusion des vaisseaux, le sang recueilli est coagulable, il subit d'habitude aussi la fibrinolyse, mais à un degré moindre.

Pour la dose de 0,10 gr. de peptone par kilogramme, les phénomènes sont

(1) Dastre. *Fibrinolyse dans le sang* Ibidem, 1893, 5e série V, 661-663. *Appareil pour la préparation de la fibrine fraîche exempte de microbes.* Ibidem, 1895, 5e série, VII, 585-590.

(2) Rulot. *Intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine.* Archives internationales de Physiologie, 1904, I, 152-158.

moins nets : le sang de la circulation limitée s'autolyse le plus souvent encore, mais après 2 à 3 jours seulement. Le sang recueilli après désocclusion reste d'habitude coagulé endéans ces limites. La chaleur favorise singulièrement la fibrinolyse. Souvent après 24 heures, le caillot provenant du sang de la circulation limitée n'a pas encore subi d'altération visible ; il suffit alors de le plonger dans un bain à 37°, pour qu'il soit complètement liquéfié en moins d'une heure.

Ces faits nous démontrent que la fibrinolyse rapide, obtenue après des injections intra-veineuses de propeptone, n'a rien à faire avec la réaction anticoagulante du foie. Résulte-t-elle d'une action de la propeptone sur les leucocytes du sang circulant ?

Pour pouvoir répondre à cette question, il suffit avant toute autre expérience, de mélanger le sang au sortir de l'artère avec des quantités de propeptone égales et supérieures à celle qui sera injectée dans la circulation limitée.

Or, on peut ajouter au sang *in vitro* des quantités de propeptones égales et doubles de celle qui, mélangée au sang de la circulation limitée, produit la fibrinolyse, sans obtenir la moindre liquéfaction du caillot, même après plusieurs heures de chauffage à 37°. Ce n'est donc ni par sa présence, ni par une action sur les leucocytes que la propeptone favorise la fibrinolyse. Il ne reste plus pour expliquer celle-ci que d'admettre que la paroi vasculaire (qui en dehors des globules du sang, est le seul élément qui puisse être influencé par la propeptone dans l'expérience précitée), irritée par la propeptone, a déversé dans le torrent circulatoire des produits inconnus, parmi lesquels une substance qui favorise intensément la fibrinolyse normale (1).

C'est la troisième réaction de la paroi vasculaire à l'injection intra-veineuse de propeptone, que nous apprenons à connaître par l'analyse de ces faits. Cette multiplicité si soudaine de signes indiquant la sensibilité de l'endothélium vasculaire à l'égard de certaines substances est de nature à faire douter de la prétendue inertie dont beaucoup de physiologistes supposent douée cette membrane. Et la possibilité de produire, par les substances albuminoïdes les plus variées, les signes réactionnels consécutifs à l'administration de la propeptone, caractérise cette sensibilité en la montrant susceptible de régler et de déterminer la teneur du plasma sanguin en albuminoïdes normaux et étrangers.

(1) L'action de ces produits d'origine endothéliale s'ajoute à celle des substances de même nature que renferme le caillot normal et qui sont d'origine leucocytaire.



Résumé.

La propeptone est dénuée de toute action leucolytique *in vitro*.

L'hypoleucocytose consécutive aux injections intra-veineuses de propeptone n'est pas causée par la chute de pression artérielle.

Quand on injecte de la propeptone dans la jugulaire de chiens dont l'aorte et la veine cave inférieure sont fermées au-dessus du diaphragme, le sang reste coagulable, mais il subit ultérieurement une fibrinolyse complète. La pression artérielle et le nombre des leucocytes présentent dans la circulation limitée des modifications analogues à celles observées chez l'animal normal, mais d'intensité moindre. Ces phénomènes s'accentuent si l'on procède à la désocclusion des vaisseaux peu de temps après l'injection. En même temps, le sang peut perdre sa coagulabilité.

Ces faits fournissent une nouvelle preuve de la sensibilité plus grande des vaisseaux abdominaux à l'action de la propeptone. Ils tendent à démontrer que la leucopénie est causée par la rétention des leucocytes dans les territoires vasculaires dont la paroi a subi de façon plus profonde l'action de la propeptone.

La fibrinolyse, observée dans le sang de la circulation limitée, après injection de propeptone, doit être attribuée à l'action d'une substance sécrétée par la paroi vasculaire.

[612-333] [Q 7430].

ORIGINE SÉCRÉTOIRE DU LIQUIDE OBTENU PAR ÉNERVATION D'UNE ANSE INTESTINALE

PAR A. FALLOISE.

(Institut de physiologie. Université de Liège).

§ I. — INTRODUCTION.

LORSQU'ON isole, entre deux ligatures, une anse intestinale et que l'on sectionne tous les nerfs qui y aboutissent, on constate que, au bout de quelques heures, l'anse est remplie de liquide.

Les anses voisines, également ligaturées, mais dont les nerfs sont intacts, restent vides.

Cette expérience fut faite pour la première fois par MOREAU (1). Déjà avant lui, CLAUDE BERNARD (2) avait constaté que l'enlèvement des ganglions mésentériques et du plexus solaire, augmente la sécrétion dans l'intestin; d'autre part, BUDJE (3) avait remarqué que l'extirpation du plexus cœliaque produit la diarrhée.

Quelle est l'origine du liquide, souvent appelé liquide paralytique ou liquide de MOREAU, qui se forme dans l'anse intestinale après son énervation? Deux hypothèses ont été émises : il peut s'agir ou bien d'un transsudat du sang, ou bien d'une sécrétion des glandes de l'intestin.

Les physiologistes qui ont étudié ce liquide sont loin d'être d'accord à cet égard. D'après KÜHNE (4), LANDOIS (5), VULPIAN (6), TECKLENBURG (7), LEUBUSCHER ET TECKLENBURG (8), WERTHEIMER (9), il s'agit d'un transsudat

(1) A. MOREAU. *Ueber die Folgen der Durchschneidung der Darmnerven.* Centralbl. f. die medicinischen Wissenschaften. 1868, 209.

(2) CLAUDE BERNARD. Leçons sur les liquides de l'organisme, II, 341.

(3) BUDJE. Verhandl. d. k. k. Leop. Carol. Akad. d. N. t. 19. 1860.

(4) KÜHNE. Berlin. klin. Wochenschrift, 1878, 170.

(5) LANDOIS. Physiologie 4. Aufl. 340.

(6) VULPIAN in Journ. de l'Ecole de Médecine, 1874. Cité d'après Wertheimer.

(7) TECKLENBURG. *Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Resorption.* Inaugur. Diss. Iena, 1894.

(8) LEUBUSCHER und TECKLENBURG. *Ueber den Einfluss des Nervenvystems auf die Resorption.* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. von Virchow, 1894, 138, 364.

(9) WERTHEIMER. *Expériences sur le suc intestinal et sur le suc pancréatique.* Echo médical du Nord, 1902.

résultant de la dilatation paralytique des vaisseaux de l'intestin qui succède à la destruction des nerfs vaso-moteurs. Au contraire, d'après Moreau (1), Hanau (2), Lafayette B. Mendel (3), il s'agit d'une véritable sécrétion de suc intestinal.

La question est intéressante et cela d'autant plus que nous ne connaissons presque rien du rôle des nerfs dans la sécrétion intestinale. Or, s'il s'agit d'une sécrétion, elle ne peut guère s'expliquer qu'en admettant que certains centres nerveux exercent, soit sur les glandes de la muqueuse intestinale, soit sur des centres secondaires siégeant dans la paroi de l'intestin, une action modératrice sur la sécrétion.

La destruction des filets nerveux supprimerait cette action modératrice, d'où une sécrétion abondante de suc intestinal. Ainsi serait démontrée pour les glandes de l'intestin l'existence de nerfs arrestateurs analogues à ceux que Pawlow (4) et ses élèves ont mis en évidence pour les glandes gastriques et pancréatique.

Les physiologistes cités plus haut ont étudié plus ou moins complètement les caractères physiques et chimiques du liquide, l'allure de sa formation, ses propriétés digestives et ils ont tenté de résoudre de cette façon la question de son origine transsudatoire ou sécrétoire.

Les propriétés physiques ont surtout été étudiées par Moreau (5) et par Lafayette B. Mendel (6). Ils les ont trouvées très voisines de celles du suc intestinal obtenu par la fistule de Thiry et ils concluent à la sécrétion.

Hanau (7) s'est surtout occupé de la marche de la formation du liquide. Celui-ci commence à apparaître de suite ou seulement quelque temps après l'énervation de l'anse intestinale. Au bout de quatre heures, la quantité qui se forme diminue fortement ; après vingt-quatre heures, il ne s'en forme plus ou presque plus. Hanau fait observer qu'un transsudat n'aurait pas cette allure et ne cesserait pas au bout de vingt-quatre heures, la cause de la

(1) Moreau. *Ueber die Folgen der Durchschneidung der Darmnerven.* Centrabl. f. die medicin. Wissensch., 1868, 209.

(2) Hanau. *Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Darmsecretion.* Zeitsch. f. Biologie, XXII, 195.

(3) Lafayette B. Mendel. *Ueber den sogenannten paralytischen Darmsaft.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1896, LXIII, 425.

(4) Pawlow. Le travail des glandes digestives. Trad. Pachon et Sabrazes, 1901.

(5) Moreau. Loc. cit.

(6) Lafayette B. Mendel. Loc. cit.

(7) Hanau. Loc. cit.



transsudation subsistant.

L'étude des propriétés digestives du liquide paralytique a donné les résultats les plus contradictoires.

D'après HANAU ce liquide n'a aucun pouvoir digestif. MOSLOFF arrive aux mêmes conclusions. TECKLENBURG refait l'expérience de MOREAU sur des chiens et des lapins; il conclut à une transsudation, les liquides qu'il obtient n'ayant ni pouvoir protéolytique, ni action sur l'amidon.

LAFAYETTE B. MENDEL, au contraire, reconnaît au liquide de MOREAU des propriétés digestives : le liquide agit sur l'amidon quoique faiblement, dédouble le sucre de canne et le maltose ; il est inactif vis-à-vis du lactose ; il n'a pas de pouvoir protéolytique. Cet auteur conclut à une sécrétion.

WERTHEIMER à son tour constate l'existence d'un ferment amylolytique. En outre, il a recherché si le liquide de MOREAU contenait le ferment que CHEPOWALNIKOW (1) a découvert dans le suc intestinal, ferment qui a la propriété d'activer d'une façon remarquable la trypsine pancréatique et qu'il a appelé *entérokinase.* WERTHEIMER a pu constater que le liquide de MOREAU est riche en entérokinase. Mais, ainsi qu'il le fait observer lui-même, cela ne démontre nullement l'origine sécrétoire du liquide, DELEZENNE (2) ayant montré que ce sont les leucocytes, si nombreux dans la muqueuse intestinale, qui produisent l'entérokinase. Or le liquide de MOREAU est riche en leucocytes, comme cela s'observe d'ailleurs fréquemment dans les transsudats. Aussi WERTHEIMER conclut-il à l'origine transsudatoire du liquide de MOREAU.

L'intérêt que présente la question au point de vue de l'innervation des glandes de la muqueuse intestinale nous a engagés à reprendre l'étude de ce liquide. Nous avons examiné au point de vue des propriétés physiques et chimiques un certain nombre d'échantillons provenant de chiens différents. Nous y avons recherché la présence du fibrinogène qui, comme on le sait, existe en règle générale dans les transsudats et fait défaut dans les liquides de sécrétion, nous en avons déterminé le point de congélation, la teneur en globulines et en albumines. Enfin nous avons repris, avec les procédés actuels, l'étude de ses propriétés digestives et nous y avons particulièrement recherché l'existence d'un ferment qui jusqu'à présent n'a été

(1) CHEPOWALNIKOW. *La physiologie du suc intestinal.* Th. inaug. de St-Pétersbourg, 1899.

(2) DELEZENNE. *Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase.* Comptes-rendus Soc. de Biologie, 1902, LIV, 281.



signalé que dans le suc intestinal, nous voulons parler de l'*érépsine* de Cohnheim (1).

§ II. — Technique.

Nous serons très bref en ce qui concerne la technique à suivre pour obtenir le liquide paralytique. Elle a été soigneusement décrite successivement par Moreau, Hanau, Lafayette B. Mendel.

L'opération est faite sur des chiens de grande taille, à jeun depuis 24 à 48 heures.

L'animal est chloloformé, sans injection préalable de morphine, Lafayette B. Mendel ayant remarqué, et nous avons pu constater le même fait, qu'une narcose trop profonde nuit au succès de l'expérience. L'opération est faite selon toutes les règles de l'asepsie.

L'anse intestinale d'une longueur de 30 à 40 centimètres est choisie sur le jéjunum au voisinage de la racine du mésentère. Elle est lavée par un courant d'une solution physiologique tiède et fermée par deux ligatures. On sectionne alors soigneusement tous les filets nerveux qui accompagnent les vaisseaux qui se rendent à l'anse isolée et l'on déchire le mésentère entre les troncs vasculaires.

Tous les auteurs insistent sur ce point que l'énervation doit être complète et qu'il faut éviter de déchirer les vaisseaux mésentériques.

Après suture de la paroi abdominale, l'animal est détaché de la gouttière de Claude Bernard et abandonné à lui-même pendant 12 à 18 heures. On le sacrifie alors par saignée et, si l'expérience a réussi, on trouve, à l'ouverture de l'abdomen, l'anse énervée fortement distendue par du liquide. La quantité de liquide est très variable. Elle peut atteindre plus de 200 centim. cubes.

En dépit de tous les soins apportés à l'opération, l'expérience échoue fréquemment. Dans certains cas, l'autopsie a montré que quelques filets nerveux avaient échappé à la section; dans d'autres, les causes de l'échec nous ont échappé.

§ III.

A. — Propriétés physiques du liquide paralytique.

Les propriétés physiques du liquide obtenu après énervation d'une anse du jéjunum ont été décrites par Moreau et surtout par Lafayette B. Mendel.

(1) Cohnheim. *Die Umwandlung des Eiweiss durch die Darmwand.* Zeits. f. physiol. Chemie, XXXIII, 1901, 451.

C'est un liquide jaunâtre, légèrement trouble, opalescent, nullement teinté de sang et contenant quelques flocons en suspension.

Le repos y fait apparaître un dépôt assez abondant pouvant atteindre le dixième de la hauteur du liquide. L'examen microscopique du liquide y révèle en abondance des leucocytes, des cellules épithéliales, des bactéries.

La densité du liquide prise sur quatre échantillons différents a été en moyenne de 1009. Le point de congélation, déterminé au moyen de l'appareil de Beckman, a été en moyenne de —0°.60. Celui des sérums sanguins correspondants a varié entre 0°.56 et 0°.57.

B. — Analyse chimique qualitative.

Le liquide est légèrement alcalin vis-à-vis du tournesol. L'alcalinité déterminée au moyen d'une solution décinormale d'acide oxalique correspond en moyenne à 0°.20 de Na^2CO^3 pour cent.

L'addition d'acide détermine une légère effervescence due à la présence de carbonates.

Le liquide filtré présente les réactions des matières albuminoïdes. Mais celles-ci sont peu intenses : trouble à l'ébullition en présence d'acide acétique, formation d'un précipité par l'alcool, faible réaction xanthoprotéïque, faible réaction de Millon, réaction du biuret peu prononcée. Pas de réaction du tryptophane.

Le liquide ne réduit pas la liqueur de Fehling.

Si l'on neutralise par l'acide acétique et que l'on chauffe prudemment au bain-marie en agitant, on voit apparaître vers 60° un léger trouble qui va en augmentant. Un précipité floconneux se forme vers 77°. Après filtration, un trouble apparaît vers 90°. Si on acidifie légèrement par l'acide acétique l'ébullition détermine la formation de flocons.

L'addition au liquide préalablement neutralisé d'un égal volume d'une solution saturée de sulfate ammonique amène un précipité de globulines. La saturation au sulfate ammonique du liquide filtré produit un second précipité (albumines).

Il était intéressant de rechercher, pour élucider l'origine du liquide paralytique, s'il contient ou non *du fibrinogène*, puisque, en règle générale, les transsudats du sang en contiennent.

Le procédé le plus sensible pour déceler dans un liquide des traces de fibrinogène est d'y ajouter du ferment de la fibrine ou, ce qui revient au même, du sérum sanguin. S'il y a du fibrinogène, il se forme, après un temps

plus ou moins long, à l'étuve à 37°, un voile dû à la formation de fibrine. Dans aucun des échantillons examinés à ce point de vue, nous n'avons pu déceler la moindre trace de fibrinogène.

C. — Analyse chimique quantitative.

Nous avons déterminé, par les méthodes usuelles, sur plusieurs échantillons de liquide paralytique, le résidu sec, la teneur en eau, le poids des cendres totales, les sels solubles et insolubles, la teneur en chlore exprimée sous forme de Na Cl, le poids des substances organiques, la teneur en azote, la quantité de globulines et d'albumines.

Pour déterminer la teneur en globulines et en albumines, nous avons procédé de la manière suivante : 50cc. du liquide sont additionnés d'un égal volume d'une solution saturée de sulfate ammonique. On laisse reposer quelques heures, on filtre, on lave plusieurs fois le précipité avec une solution demi saturée de sulfate ammonique. On place filtre et précipité à l'étuve à 100° pendant une demi-heure pour coaguler le précipité et on lave à l'eau distillée chaude, à plusieurs reprises, jusqu'à ce que l'eau de lavage ne trouble plus une solution de chlorure barytique. On a ainsi enlevé totalement le sulfate ammonique qui imprègne le précipité. On lave alors à l'alcool chaud, puis à l'éther, on met sécher à 110° et on pèse. L'albumine est dosée dans le filtrat par l'ébullition en présence d'acide acétique, filtration, lavage prolongé à l'eau chaude, alcool et éther, dessication à 110° et pesée.

Nous nous bornerons à donner les moyennes des chiffres que nous avons obtenus en les plaçant en regard dans le même tableau avec ceux publiés par Lafayette B. Mendel, l'auteur qui a fait de ce liquide l'analyse la plus complète.

Tableau I. — *Composition du liquide paralytique.*

	Lafayette B. Mendel.	Falloise.
Densité		1009
Résidu sec	1,45	1,41
Eau	98,45	98,59
Cendres totales		0,66
Sels solubles		0,64
Sels insolubles		0,02
$Na^2 CO^3$	0,428	0,22
Na Cl	0,507	0,41
Substances organiques		0,75
Albumines coagulables	0,136	
Azote		0,12
Globulines		0,22
Albumines		0 40
Fibrinogène		absent.

Si l'on compare les résultats de l'analyse du liquide paralytique avec ceux de l'analyse du suc intestinal de chien, obtenu par Gumilewski ([1]) au moyen d'une fistule de Thiry d'une part, d'autre part avec ceux d'un transsudat, le liquide péricardique par exemple ([2]), on est frappé de la similitude de composition du liquide paralytique avec le suc intestinal et combien peu il possède les caractères d'un transsudat. En outre, l'absence de fibrinogène plaide fortement contre l'origine transsudatoire.

Tableau II.

	Suc intestinal	Liquide paralytique	Transsudat
Résidu sec	1,36	1,41	3,9
Eau	98,61	98,59	96
Sels solubles . . .		0,64	0.86
Na^2CO^3.	0,44	0,22	
Na Cl.	0,50	0,41	
Globulines		0.22	0.59
Albumines		0,40	2.23
Fibrine		absent	0,03

§ IV. — Propriétés digestives du liquide paralytique.

A. — *Ferment inversif, maltase et lactase.*

Lafayette B. Mendel a constaté dans le liquide de Moreau l'existence de ferment inversif, de maltase et l'absence de lactase.

Nous avons recherché le ferment inversif en faisant agir le liquide intestinal sur une solution à 1 °/o de saccharose, en présence de Na Fl à la température de 37°. Nous l'avons toujours trouvé dans le liquide de Moreau. Voici le tableau d'une de ces expériences :

([1]) Gumilewski. *Ueber Resorption im Dünndarm.* Archiv f. d. ges. Physiol. XXXIX, 556.

([2]) Hammarsten. Lehrbuch der physiolog. Chemie 3 Aufl. 167.

TABLEAU III. — *Action sur le saccharose.*

	Réaction de Trommer		Réaction de Böttger	
	Après 6 h. à 37°	Après 12 h. à 37°	Après 6 h. à 37°	Après 12 h. à 37°
5 cc. liquide intestin. + 10 cc. solut. saccharose	positive	intense	positive	intense
5 cc. liq. intestin. bouilli + 10 cc. solut. saccharose	négative	négative	négative	négative
5 cc. eau salée + 10 cc. solut. saccharose	négative	négative	négative	négative

La maltase et la lactase ont été recherchées par l'épreuve de la phénylhydrazine. On sait que les cristaux de phénylmaltosazone et de phényllactosazone se forment seulement au refroidissement, ceux de phénylglycosazone au contraire apparaissent déjà à chaud. A des solutions à 1 °/₀ de maltose ou de lactose contenant 1 °/₀ de NaFl on ajoute du liquide de MOREAU; à des témoins on ajoute du liquide préalablement bouilli. On place à l'étuve à 40° pendant 20 heures. On précipite par l'alcool, on filtre. Le filtrat est évaporé, le résidu sec repris par l'eau et traité par la phénylhydrazine et une solution à 50 °/₀ d'acide acétique. On chauffe au bain-marie pendant 1 $^1/_2$ heure.

Il résulte de nos expériences que la maltase existe toujours dans le liquide intestinal. La lactase existait dans deux cas sur cinq expériences. Cela tient probablement à l'âge ou à l'alimentation des chiens, PORTIER (1) ayant démontré que la lactase n'existe que dans l'intestin des chiens jeunes ou nourris avec du lait.

B. — *Amylase.*

L'existence du ferment amylolytique dans le liquide paralytique niée par HANAU et par TECKLENBURG, est au contraire admise par LAFAYETTE B. MENDEL.

Nous l'avons mise en évidence au moyen de deux procédés : celui de LINTWAREW et celui de la recherche des réactions du sucre.

(1) PORTIER. *Recherches sur la lactase.* Comptes-rendus de la Société de Biologie, 1898, 387.

Le procédé de LINTWAREW consiste à plonger dans le liquide à examiner des tubes de METT contenant de l'empois d'amidon. On mesure en millimètres la longueur de l'empois d'amidon disparu dans les tubes.

Voici deux tableaux de ces expériences :

TABLEAU IV. — *Action sur l'amidon.*

	Longueur en millim. de l'amidon disparu.		
	après 24 h. à 37°	après 48 h. à 37°	après 3 jours à 37°
2 cc. liquide intestin. + tube d'amidon .	2 mm.	3 mm.	3 mm.
2 cc. liquide intest. bouilli + tube d'amidon	0	1/2	1/2
2 cc. eau salée + tube d'amidon . . .	0	0	0

TABLEAU V. — *Action sur l'amidon.*

	Réact. iodo-iodurée après 6 h. à 37°	Réact. de Trommer après 6 h. à 37°	Réact. de Böttger après 6 h. à 37°
5 cc. liquide intest. + 10 cc. solut. empois d'amidon à 1 %	affaiblie	intense	intense
5 cc. liquide intest. bouilli + 10 cc. solut. empois d'amidon à 1 %	intense	négative	négative
5 cc. eau salée + 10 cc. solut. empois d'amidon à 1 %	intense	négative	négative

C. — *Lipase.*

Aucun auteur n'a recherché la lipase dans le liquide de MOREAU. On sait qu'elle fait défaut dans le suc intestinal. Il résulte de nos recherches (qui ont consisté à ajouter à du liquide de MOREAU de la monobutyrine ou de l'huile neutre et à titrer l'acidité avant et après le séjour à l'étuve à 37°,) qu'il n'y a pas de lipase dans ce liquide.

D. — *Ferment protéolytique.*

Le liquide paralytique n'a aucune action sur l'albumine coagulée, soit dans des tubes de METT, soit sous forme de cubes de blanc d'œuf.

E. — *Entérokinase.*

La présence de l'*entérokinase* dans le liquide de Moreau a été mise en évidence par Wertheimer. Il ajoutait à du suc pancréatique inactif recueilli par une fistule temporaire, du liquide de Moreau et des tubes de Mett contenant de l'albumine et constatait une action renforçante remarquable. Nous avons repris ces expériences et nous pouvons en confirmer entièrement les résultats. Les digestions ont été faites en présence de toluol.

Tableau VI. — *Action sur le suc pancréatique.*

	Longueur en mm. de l'albumine dissoute.		
	après 24 h. à 37°	après 2 jours à 37°	après 3 jours à 37°
2 cc. 5 de suc pancréat + 5 gouttes liq. intest. + tube de Mett.	2	5	9
2 cc. 5 de suc pancréat + 5 gouttes liq. intest. bouilli + tube de Mett. . .	0	2	5
2 cc. 5 de suc pancréat + 5 gouttes eau salée + tube de Mett.	0	2	5

F. — *Erepsine.*

Tous les ferments que nous avons rencontrés jusqu'à présent dans le liquide paralytique existent également dans le suc entérique normal. Mais on n'est pas en droit, ainsi que le fait remarquer Wertheimer, de se baser sur ce fait pour admettre que ce liquide est un produit de sécrétion des glandes de l'intestin et non un transsudat. Delezenne (1) a montré que les leucocytes, très nombreux dans la muqueuse intestinale, produisent de l'entérokinase, Brown et Heron (2) ont établi que les plaques de Peyer ont sur le maltose et le saccharose une action plus énergique que les autres parties de la muqueuse de l'intestin, Achalme (3) a montré dans le pus l'existence de l'amylase

(1) Delezenne. *Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, 1902, 281.

(2) Brown et Heron. Proceed. of the Roy. Soc. 1879-1880, XXX, 402.

(3) Achalme. *Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, 1899, 568.

maltase, trypsine, etc. Or, le liquide de Moreau contient un grand nombre de leucocytes, les ferments qui s'y trouvent peuvent tout aussi bien provenir des leucocytes que des glandes de la muqueuse.

Cohnheim (1) a signalé dans la muqueuse intestinale du chien l'existence d'un ferment nouveau, l'*érepsine* qui transforme les deutéroalbumoses, la peptone et la caséine en d'autres produits azotés, cristallins, de constitution relativement simple et ne donnant plus la réaction du biuret. Salaskin (2) et Kutscher (3) et Seemann ont trouvé l'érepsine dans le suc intestinal de fistule de Thiry, Hamburger et Ekma (4) dans le suc intestinal humain. D'autre part, ce ferment n'a été signalé que dans l'intestin.

Il était intéressant de rechercher si l'érepsine existe dans le liquide paralytique. Si elle s'y trouve en effet, et si d'autre part on démontre qu'elle est sécrétée par les glandes de Lieberkühn et non produite par les leucocytes, l'origine sécrétoire du liquide de Moreau sera bien près d'être démontrée.

C'est ce qui résulte des expériences qui suivent.

Nous avons tout d'abord étudié l'action du liquide de Moreau sur une solution de deutéroalbumoses et de peptone. Celle-ci a été préparée en soumettant de la fibrine de porc à une digestion prolongée en présence de pepsine et d'HCl. On se débarrasse des albumoses primaires par le procédé de Pick au sulfate ammonique. Le sulfate ammonique est enlevé suivant la méthode habituelle (baryte et CO^2), le liquide est évaporé à siccité au bain-marie, le résidu sec redissout dans l'eau. La solution ainsi obtenue contenait environ 10 % d'albumoses secondaires et de peptone. Elle donne énergiquement la réaction du biuret.

Si l'on ajoute de cette solution à du liquide paralytique, dans la proportion de 10 cc. de la première pour 50 cc. du second, et que l'on place le mélange à 37° en présence de toluol on constate que la réaction du biuret va s'affaiblissant de jour en jour sans avoir cependant complètement disparu au bout

(1) Cohnheim. *Loco citato.*

(2) Salaskin. *Ueber das Vorkommen des Albumosen resp. Peptonspaltenden Fermentes in reinem Darmsafte von Hunden.* Zeits. f. physiol. Chemie 1902, XXXV, 419.

(3) Kutscher u. Seemann. *Zur Kenntniss der Verdauungsvorgänge im Dunndarm.* Zeits. f. physiol. Chemie, XXXV, 1902, 432.

(4) Hamburger et Ekma. *Sur le suc intestinal de l'homme.* Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1902, 305 et 1904, 40.



du huitième jour. Dans les témoins où le liquide paralytique a été au préalable soumis à l'ébullition la réaction du biuret conserve toute son intensité.

Toute une série de réactions démontre la transformation des deutéroalbumoses et peptones en produits azotés plus simples. Voici le tableau d'une de ces expériences :

TABLEAU VII. — *Action sur albumoses et peptone.*

	Après 24 heures à 37°		
	Réact. de Biuret.	$(H^4N)^2 SO^4$	Ac. phosphomolybdique.
Liquide intest. + solut. albumose et pept.	faible	pas de trouble	ppté. peu abondant
Liquide intest. bouilli + solut. albumoses et pept. . . .	intense	précipité	ppté. gélatineux abondt.
Eau salée + solut. albumoses et pept.	intense	précipité	ppté. gélatineux abondt.

	Après 8 jours à 37°			
	Biuret.	$(H^4N)^2 SO^4$	Ac. phosphomolybdique.	Réact. du tryptophane
Liquide intest. + solut. albumose et pept.	presque nulle	pas de trouble	ppté. peu abondant	présente
Liquide intest. bouilli + solut. albumoses et pept. . .	intense	précipité	ppté. gélatineux abondt.	absente
Eau salée + solut albumoses et pept.	intense	précipité	ppté. gélatineux abondt.	absente

Le liquide paralytique contient donc un ferment analogue à l'érepsine quant à l'action sur les deutéroalbumoses et la peptone. On peut jusqu'à un certain point mesurer son action par la détermination de l'abaissement du point de congélation. Dans ce but, un mélange de solution de peptone et de liquide paralytique est additionné de 1 à 2 °/o de Na Fl et le point de congé-

lation est déterminé au moyen de l'appareil de BECKMAN. Puis on place le mélange à l'étuve à 37° en ayant soin de boucher hermétiquement pour éviter toute évaporation. Le point de congélation s'abaisse progressivement les jours suivants ; l'abaissement maximum s'observant au bout des premières vingt-quatre heures.

Voici un exemple d'une de ces expériences :

Δ du liquide intestinal	+ solution peptone	+ NaFl		= 2°.70
"	"	"	après 24 h. à 37°	= 2°.82
"	"	"	après 2 jours "	= 2°.84
"	"	"	après 5 jours "	= 2°.92
"	"	"	après 8 jours "	= 2°.98

L'action du liquide paralytique sur les albumoses et peptone semble être aussi énergique ou à peu près que celle des solutions d'érepsine préparées suivant le procédé de COHNHEIM. Voici un exemple qui le démontre : une anse énervée d'une longueur de 40 centimètres, à 20 centimètres de la racine du mésentère, nous fournit 12 heures après l'opération 60 c.c. de liquide paralytique. L'anse vidée de son contenu est lavée, la muqueuse enlevée par raclage, broyée avec du sable et additionnée de 60 c. c. de solution physiologique légèrement alcaline. On laisse 4 heures en contact, on centrifuge, on décante, on exprime le culot à la presse. On obtient ainsi un liquide trouble qui contient l'érepsine. Si l'on compare l'action de ce liquide à celle du liquide paralytique, on constate que dans l'un et l'autre additionnés de solution d'albumoses le biuret disparaît à peu près également vite quand on les place à l'étuve à 37°.

La présence de l'érepsine dans le liquide d'anse énervée peut être mise tout aussi nettement en évidence par l'étude de son action sur la caséine.

La caséine, préparée par précipitation par l'acide acétique, traitée par l'éther dans un appareil SOXHLET et séchée dans le vide, est dissoute dans l'eau par addition prudente d'alcali et la solution est chauffée à 95° pour éviter tout phénomène d'autodigestion.

Additionnée à du liquide paralytique et placée à l'étuve à 37° en présence de toluol, la caséine est scindée en molécules plus petites.

TABLEAU VIII. — *Action sur la caséine.*

	Après 24 heures à 37°			Après 8 jours à 37°	
	ac. acétique	Zn SO⁴	biuret	biuret	trypto-phane
liq. intest. + solut. caséine	légers flocons	léger trouble	faible	absent	présent
liq. int. bouilli + id.	ppté abondant	ppté abondant	intense	intense	absent
eau salée + solut. caséine	id.	id.	id.	id.	id.

Si l'on détermine plusieurs jours de suite le point de congélation d'un mélange de solution de caséine et de liquide paralytique contenant 1 °/₀ de Na Fl et placé à l'étuve à 37°, on constate que le Δ s'abaisse progressivement. Dans un cas il était par exemple de 1°19 au début, de 1°30 après 48 heures à l'étuve, de 1°36 après 96 heures.

On peut se rendre assez nettement compte de l'intensité de l'action de l'érepsine sur la caséine par des dosages d'azote, au moyen de la méthode de Kjeldahl, avant et après précipitation de la caséine par le sulfate de zinc.

Voici comment l'on procède : le liquide paralytique est divisé en deux portions A et B ; B est bouilli, puis on ajoute à chacune d'elles la même quantité de solution de caséine. On place les deux portions à l'étuve à 37° en présence de toluol. Au bout de 5 jours, on prélève un échantillon de A et de B et l'on dose l'azote total par la méthode de KJELDAHL. A en contient 0,28 °/₀, B 0,26 °/₀.

Les portions A et B sont alors acidifiées par H^2SO^4 de façon à en contenir 2 °/₀, puis saturées par $ZnSO^4$. On précipite ainsi toute la caséine non transformée. On filtre et on dose l'azote dans les filtrats.

Le filtrat A contenait 0,20 °/₀ d'azote non précipitable par $ZnSO^4$. Le filtrat B en contenait 0,01 °/₀.

Ainsi donc, sous l'influence de l'érepsine, la plus grande partie de la caséine a été transformée en substances azotées non précipitables par la saturation au $ZnSO^4$.

On pourrait peut être objecter que ce n'est pas l'érepsine qui agit ainsi dans le liquide paralytique mais simplement des restes de trypsine. L'hypothèse est peu vraisemblable, d'abord parce que les chiens étaient à jeun depuis 24 à 48 heures, l'anse intestinale soigneusement lavée avec une solution physiologique tiède et qu'enfin des cubes d'albumine coagulée ou des tubes de METT ajoutés au liquide paralytique, y restaient parfaitement intacts.

Quoiqu'il en soit, pour réfuter l'objection nous avons cherché à séparer l'érepsine de la trypsine par le procédé de Jacoby, employé dans le même but par Cohnheim.

On ajoute à deux parties de liquide intestinal trois parties de solution saturée de sulfate ammonique. La trypsine, dans ces conditions, n'est pas précipitée, le précipité contient l'érepsine. On laisse déposer et on filtre. Le dépôt est mis en suspension dans une petite quantité d'eau et laissé à dyaliser pendant cinq jours. L'albumine reste insoluble, l'érepsine passe en solution. On ramène au volume primitif et on filtre.

La solution ainsi obtenue présente toutes les propriétés d'une solution d'érepsine.

Il est donc bien certain que le liquide paralytique contient le ferment de Cohnheim tout comme le suc intestinal. Mais cela ne permet cependant pas de conclure d'une façon formelle que c'est un liquide de sécrétion. Il faudrait, pour pouvoir l'affirmer, démontrer que l'érepsine est bien un produit des glandes de l'intestin et non un ferment provenant des leucocytes. Il n'est pas possible d'isoler les glandes de Lieberkühn des follicules clos et du tissu lymphoïde, mais on peut recourir à l'artifice dont s'est servi Delezenne pour établir l'origine de l'entérokinase et qui consiste à comparer l'activité des macérations faites avec les plaques de Peyer, avec celle des macérations faites au moyen des portions immédiatement voisines de l'intestin, les plaques de Peyer fournissant un tissu extrêmement riche en follicules clos, c'est-à-dire en leucocytes, et où les glandes de Lieberkühn sont relativement peu nombreuses. Si ce sont ces glandes qui produisent l'érepsine, les macérations faites avec les plaques de Peyer seront moins actives que celles faites avec les portions voisines de l'intestin, composées en majeure partie de glandes de Lieberkühn.

Sur dix intestins grêles de chiens nous avons exactement découpé les plaques de Peyer d'une part et d'autre part des portions voisines et sensiblement équivalentes de la muqueuse intestinale.

Plaques de Peyer et fragments de muqueuses sont mis à macérer séparément dans le même volume d'eau en présence de toluol pendant 8 jours, puis placés à l'étuve à 40° pendant trois jours.

Après centrifugation et filtration, on isole l'érepsine par la méthode de Jacoby au sulfate ammonique décrite plus haut. Après la dyalise on ramène au volume primitif et on filtre.



On ajoute à ces deux liquides la même quantité d'une solution de caséïne et l'on place à l'étuve à 37° en présence de toluol.

Au bout de quatre jours on prélève un échantillon de chaque liquide et on y dose l'azote total. Le reste est traité par $ZnSO^4$ en présence de 2 °/₀ d'H^2SO^4, filtré, et on détermine l'azote dans le filtrat. Nous avons obtenu les résultats suivants:

La quantité totale d'azote contenue dans la solution faite avec les plaques de Peyer était de 0,33 °/₀ la quantité d'azote non précipitable par $ZnSO^4$ était de 0,26 °/₀.

La quantité totale d'azote contenue dans la solution faite avec les glandes de Lieberkühn était de 0,32 °/₀ ; la quantité d'azote non précipitable par $ZnSO^4$ était de 0,30 °/₀.

Ainsi donc, dans cette expérience, l'extrait des glandes de Lieberkühn s'est montré un peu plus énergique vis-à-vis de la caséïne que celui des plaques de Peyer. Il semble donc bien que l'érepsine soit produite par les glandes de la muqueuse intestinale et non par les leucocytes.

Dès lors il est légitime d'admettre que le liquide paralytique, étant donné sa composition chimique, l'absence de fibrinogène, la présence d'érepsine et de tous les autres ferments du suc intestinal, est bien un produit de sécrétion.

Mais cela suffit-il pour admettre que la cause de cette sécrétion réside dans la destruction de nerfs arrestateurs ?

Ne se pourrait-il pas que le tiraillement nécessaire pour isoler les nerfs mésentériques et leur section exercent une action irritante sur les glandes de la muqueuses ? Pour élucider ce point, nous avons, chez plusieurs chiens, isolé une anse intestinale comme pour l'expérience de Moreau, mis à nu les nerfs mésentériques, mais, au lieu de les couper nous les irritions violemment, soit mécaniquement, soit en les badigeonnant avec une solution d'HCl à 4 °/₀₀. Il ne se forme pas, dans ces conditions, de liquide dans l'anse isolée.

§ V. — Conclusions.

1° Le liquide qui se forme dans une anse intestinale énervée a tous les caractères physiques et chimiques du suc intestinal ; il n'a pas ceux d'un transsudat.

2° Il ne contient pas de fibrinogène.

3° Le ferment lypolitique y fait défaut.

4° Il contient tous les ferments du suc intestinal et notamment *l'érepsine* de Cohnheim. Celle-ci semble bien être élaborée par les glandes de Lieberkühn.

5° L'irritation des nerfs mésentériques ne provoque pas la production du liquide de Moreau.

6° Celui-ci est un liquide de sécrétion dont la formation s'explique le mieux en admettant l'existence de nerfs arrestateurs détruits par l'énervation de l'anse isolée.

Résumé.

Les physiologistes ne sont pas d'accord sur l'origine du liquide dit *paralytique* qui se forme dans une anse intestinale fermée à ses deux extrémités et dont tous les nerfs sont détruits. Pour les uns il s'agit d'un liquide de sécrétion, pour les autres, d'un transsudat du sang.

L'examen physique et chimique du liquide montre qu'il a plutôt les caractères d'un liquide de sécrétion. Le fibrinogène y fait défaut. En outre il possède toutes les propriétés du suc intestinal et l'on peut y déceler tous les ferments que l'on rencontre dans ce dernier, notamment l'*entérokinase* et surtout l'*érepsine* de Cohnheim qui semble bien ne pas être d'origine leucocytaire mais sécrétée par les glandes de Lieberkühn.

Le liquide dit *paralytique* est donc bien du suc intestinal dont la formation est vraisemblablement la conséquence de la destruction des nerfs arrestateurs et non de la simple irritation des nerfs mésentériques.

[612.172] [Q 5651]

LE FAISCEAU INTER-AURICULO-VENTRICULAIRE CONSTITUE LE LIEN PHYSIOLOGIQUE ENTRE LES OREILLETTES ET LES VENTRICULES DU CŒUR DU CHIEN,

PAR MAX HUMBLET

(*Institut de Physiologie, Liège.*)

Deux théories sont en présence pour expliquer le rythme cardiaque, c'est-à-dire la succession régulière des pulsations auriculaires et ventriculaires : la *théorie nerveuse* et la *théorie myogène*. Les partisans de la *théorie myogène* admettent une continuité anatomique entre les oreillettes et les ventricules, par l'intermédiaire de ponts musculaires. C'est par ces ponts musculaires, que se ferait la progression de l'onde de contraction qui débute dans les oreillettes par *automatisme* et se propage ensuite aux ventricules. (GASKELL, STANLEY-KENT, W. HIS JUN.). Cette théorie a été vivement combattue. Les partisans de la *théorie nerveuse* nient l'existence ou l'importance physiologique des ponts en question, et attribuent l'ordre de succession des systoles auriculaires et ventriculaires à des excitations, nées dans les ganglions auto-moteurs du cœur, et amenées par voie nerveuse, successivement à la musculature des oreillettes et à celle des ventricules.

Les recherches que j'ai entreprises sur la musculature du cœur du chien, ont eu pour but de rechercher :

1° S'il existe des ponts musculaires établissant un lien anatomique entre la musculature des oreillettttes et celle des ventricules.

2° Dans l'affirmative, si l'intégrité de ces ponts est nécessaire à la conservation de la communauté du rythme des oreillettes et des ventricules.

Les recherches sont encore loin d'être terminées. Je me décide cependant à en donner dès à présent un court résumé, vu l'importance de la question, et en raison de la publication récente d'un travail de RETZER (1) de Leipzig, concernant la partie anatomique, et qui arrive aux mêmes résultats que ceux que m'ont donnés mes recherches.

(1) ROBERT RETZER. *Ueber die musculöse Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel des Säugethierherzens.* Arch. f. Anat. und Physiol. Anatom. Abth. 1-13, 27 Mai 1904.

§ I. — Partie anatomique.

Existe-t-il des relations musculaires entre oreillettes et ventricules?

Sur des cœurs de chiens adultes, durcis à l'alcool à 95°, et distendus pour éviter les plis, j'ai isolé par des sections une partie de la cloison séparant les cavités droites et gauches et comprenant tout le *septum inter-auriculaire* et la partie supérieure du *septum inter-ventriculaire.*

Pour plus de facilité, dans la description qui va suivre, j'imagine l'axe du cœur placé verticalement, la pointe en bas. L'aorte est en avant, l'embouchure de la veine coronaire en arrière Le *septum* est donc censé placé dans un plan sagittal. Fixé, ce *septum* se présente comme le montre la figure 1.

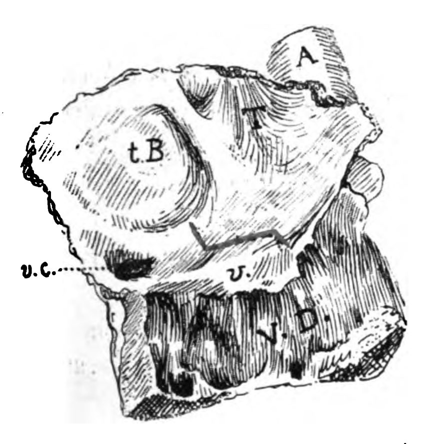


Fig. 1. — Vue latérale droite d'une portion du *septum* cardiaque chez le chien.
V. D., face interne du ventricule droit; *v*, valve interne de la tricuspide; *vc*, embouchure de la veine coronaire; *t*. B, trou de Botal refermé, ou zône lumineuse postérieure; T., zône lumineuse antérieure; A, origine de l'aorte.
— marque la situation du faisceau musculaire auriculo-ventriculaire.

En l'examinant par sa face latérale droite nous y trouvons :

v. c. l'ouverture intra-auriculaire de la veine coronaire; au-dessus et en avant de celle-ci, une dépression assez étendue *t.* B, très légèrement translucide, limitée en avant par un puissant épaississement musculaire. C'est le trou de Botal refermé; le bourrelet qui le limite antérieurement se dirige obliquement de haut en bas et d'arrière en avant. A mesure qu'il descend, il s'élargit en même temps que la saillie qu'il fait sur la surface latérale droite du *septum* s'atténue. En avant et en bas du trou de Botal, son diamètre antéro-postérieur est à peu près le triple de ce qu'il était en arrière et en haut.

En examinant par transparence, on constate que la membrane de Botal n'est pas la seule zône translucide. En avant du bourrelet antérieur, on constate un second espace clair T. Son intensité lumineuse est moins marquée et sa limite postérieure est constituée par le bourrelet précité; en avant la limite est peu nette.

En réalité, cette partie claire antérieure n'appartient plus au *septum* inter-auriculaire proprement dit, mais constitue la paroi interne de l'auricule droite. Sa translucidité est due à ce fait, que la lumière passant par le sinus de Theile, ne rencontre à ce niveau que la paroi en question de l'auricule. Le restant de cette paroi de l'auricule apparaît en sombre, parce que l'origine de l'aorte (A) intercepte la lumière. A la limite auriculo-ventriculaire du *septum* vu par cette face, nous trouvons la valve interne de la *tricuspide* (*v*).

En examinant le *septum* par sa face latérale gauche, nous trouvons une face absolument plane.

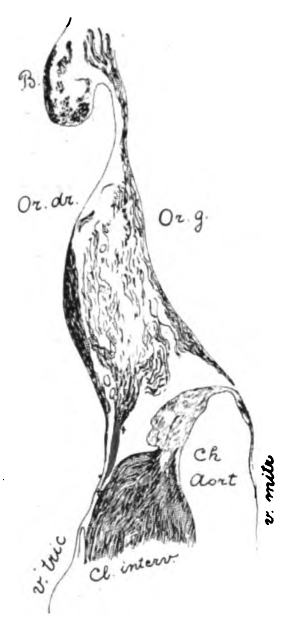


Fig. 2. — Coupe perpendiculaire au plan du *septum*, passant par la partie moyenne du trou de Botal

B. : coupe de la partie rétro-supérieure du bourrelet limitant antérieur ; *Ch. Aort.* : chambre aortique ; *Cl. interv.* : cloison inter-ventriculaire ; *Or. dr.*, *Or. g.* : oreillette droite, *o.* gauche ; *v. tric.*, *v. mitr.* valvulve tricuspide, *v*, mitrale. Le faisceau musculaire auriculo-ventriculaire est marqué en rouge.

Ces pièces ont été traitées à la *celloïdine* par évaporation. J'y ait fait des coupes frontales, c'est-à-dire parallèles à l'axe du cœur, et perpendiculaires au plan du *septum*. Ces coupes étaient fort épaisses (15 à 20 μ).

Voici ce que l'on constate sur une série de ces coupes, examinées d'arrière en avant :

1. Une trentaine de coupes correspondent à la portion de la paroi cardiaque postérieure, attenant au *septum*.

Ces coupes montrent l'indépendance qui existe entre la musculature des oreillettes et celle des ventricules : dans le tissu conjonctif qui les sépare, on trouve cependant de très fins tractus musculaires.

2. Une autre série de coupes nous amène jusqu'au pourtour postérieur du trou de Botal.

Ici on constate également l'indépendance absolue des musculatures inter-auriculaire et inter-ventriculaire; la musculature inter-auriculaire est séparée du *septum* inter-ventriculaire par du tissu conjonctif, et elle se divise en deux faisceaux musculaires qui vont se jeter, le droit sur la valve septale de la *tricuspide*, le gauche sur la valve septale de la *mitrale*.

3. En continuant la série d'arrière en avant, on commence à intéresser la région du trou de Botal.

Une coupe passant par la partie médiane du trou de BOTAL, se présente comme l'indique la figure 2.

Nous y trouvons :

1° Tout en haut, la section transversale du bourrelet musculaire qui limite en haut, en avant et en bas, le trou de BOTAL (B);

2° Plus bas, la section de la membrane de BOTAL;

3° La musculature inter-auriculaire présentant encore les mêmes dispositions vis-à-vis des valvules. Mais, en outre, en dedans de la partie de la musculature qui se jette sur la tricuspide, nous trouvons la coupe d'un faisceau musculaire très net, à sommet inférieur, à base supérieure (marqué en rouge sur la fig. 2). Il présente une face latérale droite, contiguë à la portion musculaire qui se jette sur la tricuspide, une face latérale gauche, contiguë à la partie latérale droite du bord supérieur du *septum* inter-ventriculaire.



FIG. 3. — Coupe perpendiculaire au septum pratiquée au devant du trou de BOTAL. Le faisceau auriculo-ventriculaire est marqué en rouge.

La base de ce faisceau présente un épanouissement de ses fibres, et celles-ci se continuent *directement* dans les fibres musculaires du *septum* inter-auriculaire. Les fibres qui le constituent sont à ce niveau coupées longitudinalement. Les faces latérales de ce faisceau sont manifestement entourées de tissu conjonctif qui les sépare des parties correspondantes du *septum* inter-ventriculaire, et de la portion de la musculature inter-auriculaire qui se jette sur la tricuspide.

4. Les coupes suivantes entament le pourtour antérieur du trou de BOTAL. La musculature inter-auriculaire y est très puissante, puisque nous coupons dans toute sa longueur le bourrelet limitant antérieur. Le faisceau auriculo-ventriculaire a perdu les connexions qu'il présentait par sa base avec la musculature inter-auriculaire.

C'est un prisme de substance musculaire ne présentant que des rapports de contiguïté avec la face latérale correspondante du *septum* inter-ventriculaire. Dans l'ensemble, il nous paraît plus dense, ce qui est dû à ce que ses fibres sont coupées transversalement : *il a donc dû se couder à angle à peu près droit.*

Signalons aussi sur ces coupes, l'apparition de la partie la plus postérieure et la plus inférieure de l'infundibulum aortique.

5. Sur un grand nombre de coupes consécutives, on trouve constamment le faisceau auriculo-ventriculaire. Mais, comme l'a vu Retzer, sa forme et sa situation varient un peu. Il prend la forme d'un prisme triangulaire à sommet supérieur. La base coiffe le *septum* inter-ventriculaire; la face latérale gauche correspond à la gaîne fibreuse de l'aorte; la face latérale droite est en rapport avec un petit prolongement que cette gaîne lui envoie. Le faisceau maintient sa forme et sa situation jusqu'au niveau de coupes passant par les sigmoïdes aortiques latérales.

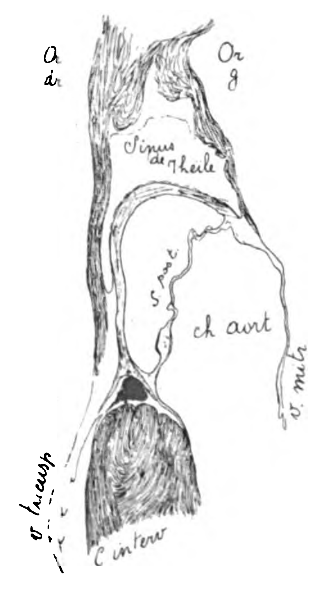


Fig. 4. — Coupe perpendiculaire au plan du *septum*, passant au niveau de la sigmoïde aortique postérieure. Le faisceau auriculo-ventriculaire est marqué en rouge.
S. post., sigmoïde postérieure.

6. A ce niveau on le voit changer d'*aspect*, de *forme* et de *situation*.

Le faisceau paraît plus long dans le sens de la hauteur. Celà est dû à ce que les fibres sont de nouveau coupées longitudinalement. En outre, le faisceau se bifurque; chacune des deux parties se continuant par abouchement musculaire, dans la substance du *septum* inter-ventriculaire. Il est à noter que, depuis le moment où le faisceau est venu coiffer le bord supérieur du septum inter-ventriculaire, l'union est beaucoup plus intime qu'avant: il n'y a presque plus de tissu conjonctif de séparation, et l'on constate déjà de l'interpénétration de fibres musculaires.

Le trajet du faisceau auriculo-ventriculaire est donc très facile à reconstituer, au moyen des coupes dont les figures 2, 3, 4, 5 donnent des exemples. Sur la fig. 1 où il est marqué par le trait - - - -, ce faisceau descend de la musculature inter-ventriculaire, au niveau du pourtour inférieur du trou de Botal, jusqu'au niveau du dos du *septum* inter-ventriculaire. Il emprunte ses fibres au pourtour antérieur et au pourtour postérieur de l'anneau musculaire entourant le trou de Botal. Il se coude ensuite à angle à peu près droit, et suit un trajet parallèle au bord supérieur du *septum* inter-ventriculaire, jusqu'au point où de nouveau il se coude pour descendre se continuer dans la substance de ce *septum*.

Pour compléter cette étude, j'ai isolé des secteurs de la paroi périphérique du cœur, en suivant le sillon auriculo-ventriculaire. Constamment j'y ai

trouvé la disposition suivante : séparation absolue des deux musculatures. La musculature auriculaire semble s'invaginer dans la musculature ventriculaire, tout en restant séparée par du tissu conjonctif, puis, se jette sur la portion correspondante de la valvule auriculo-ventriculaire.

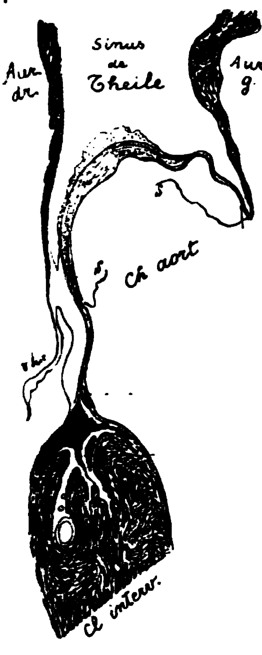


Fig. 5.—Coupe perpendiculaire au plan du *septum*, passant au niveau des sigmoïdes aortiques latérales.
S. : sigmoïdes. Le faisceau auriculo-ventriculaire est marqué en rouge.

Conclusion.

Il y a des relations musculaires entre oreillettes et ventricules dans le cœur du chien ; elles sont assurées par un pont musculaire unique, siégeant dans le *septum*, et dont la situation et la forme sont constantes.

§ II. — Partie physiologique.

Quelles sont les lésions qui suppriment la communauté du rythme des oreillettes et des ventricules ?

Si la contraction musculaire se propage des oreillettes aux ventricules par le faisceau considéré, une section de ce faisceau amènera une discordance du rythme des oreillettes et des ventricules.

Mes premières expériences furent faites sur des cœurs de chien *in situ*, en me servant du procédé décrit par M. Léon Fredericq sous le nom d'*Atriotomie temporaire*.

La description de ce procédé a paru dans le numéro d'avril 1904 des *Archives internationales de physiologie*, et c'est à mon travail que M. Léon Fredericq fait allusion lorsqu'il y parle de la section du faisceau de W. His jun.

J'ai perdu un grand nombre de chiens, et je n'ai par ce moyen réussi que deux expériences vraiment concluantes. Voici les difficultés auxquelles je me heurtais :

Il fallait opérer rapidement, pour que le cœur ne fut pas asphyxié ;

Il fallait voir le champ opératoire, ce qui était difficile à cause de la situation du cœur et du fait que la veine coronaire donnait toujours un peu de sang.

Il fallait éviter les fibrillations. De plus, pendant la section, il fallait éviter de tomber dans le sinus de Theile, car après le rétablissement de la circulation, on avait dans ce cas des hémorrhagies fatales.

Une de mes expériences réussies par cette méthode a été des plus concluantes. L'oreillette droite étant maintenue ouverte, et la circulation arrêtée, j'ai perforé au thermocautère, la membrane de Botal, et je me suis dirigé obliquement vers l'origine de l'aorte, jusque tout près du sinus de Theile. Puis, j'ai refermé l'oreillette et rétabli la circulation; le cœur s'est remis à battre sans altérations du rythme. J'ai de nouveau suspendu la circulation, ouvert l'oreillette et, aux ciseaux cette fois, j'ai fait une section antéro-postérieure allant du pourtour inférieur du trou de Botal, vers l'orifice de la veine coronaire. Le cœur refermé et la circulation rétablie, j'ai observé une *allorythmie* manifeste qui s'est maintenue jusqu'à la mort.

Mes échecs trop fréquents, et surtout l'impossibilité de prendre un graphique par cette méthode, m'ont déterminé à travailler sur le cœur extrait et nourri par la liquide de Locke, auquel j'ajoutais le sang défibriné de l'animal. Un courant d'oxygène était en outre amené dans le liquide. Enfin pour éviter les fibrillations, j'injectais au chien une forte dose de chloral, 0,50 par kg. d'animal. Ici j'eus des résultats plus favorables, et je pus prendre des graphiques.

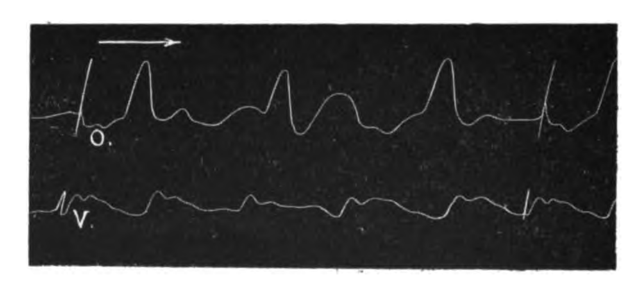


Fig. 6. — Discordance entre les pulsations de l'oreillette (O) et celles du ventricule gauche (V) après section du faisceau musculaire auriculo-ventriculaire.

De fins hameçons, enfoncés dans l'oreillette gauche, et dans la pointe du ventricule gauche, étaient reliés à des tambours à air, en relation eux-mêmes avec des tambours à levier inscripteurs.

Voici ce que j'ai constaté : avant la section, la systole auriculaire précède toujours la systole ventriculaire; toujours une systole auriculaire est suivie d'une systole ventriculaire; l'intervalle de temps qui les sépare l'une de l'autre est constant.

Une section quelconque, ou un trait de thermocautère donné dans le *septum*, en un point où je savais ne pas rencontrer le faisceau, était sans action sur

la succession normale des systoles auriculaires et ventriculaires. Par contre, une section pratiquée en dessous et en avant du trou de BOTAL, là où le faisceau devenu horizontal court parallèlement au bord supérieur du septum, (fig. 1) amenait une allorythmie manifeste à simple vue, plus manifeste encore sur un graphique (fig. 6). Non seulement l'ordre des contractions était changé, mais le groupe des deux oreillettes, le groupe des deux ventricules, présentait un rythme propre et différent.

WILHELM HIS JUN était arrivé à un résutat analogue chez le lapin.

RÉSUMÉ.

Chez le chien, la musculature des oreillettes et celle des ventricules du cœur est entièrement séparée, sauf au niveau du *septum*, où un faisceau musculaire né dans la cloison inter-auriculaire se continue vers le bas et en avant avec la musculature des ventricules. Ce faisceau musculaire auriculo-ventriculaire semble constituer le lien physiologique qui assure la communauté ou plutôt la succession du rythme des oreillettes et des ventricules. Sa section produit l'allorythmie.

[612.313.3 .323 .333 .343 .357] [Q 7240 7340 7430 7540 7638]

DU MODE D'ACTION DES EXCITANTS CHIMIQUES DES GLANDES DIGESTIVES.

PAR C. FLEIG.

(*Laboratoire de Physiologie de la Faculté de médecine de Montpellier.*)

INTRODUCTION.

Fort nombreuses et de natures très diverses sont les substances qui peuvent mettre en branle les fonctions sécrétoires du tube digestif ou les renforcer lorsqu'elles sont déjà en activité, multiples aussi les différentes particularités qui caractérisent le mécanisme de l'action de chacune d'elles. Ce mécanisme n'est jamais tout à fait le même pour des excitants différents, et vouloir l'étudier en détail pour chacun d'eux nécessiterait toute une longue étude de physiologie et de pharmacodynamie qu'on ne pourrait mener à terme qu'après avoir examiné la série des corps innombrables et variés susceptibles d'activer plus ou moins le fonctionnement des sécrétions digestives. Je me bornerai dans ce travail à étudier le mode d'action des principaux de ces excitants physiologiques, je veux dire de ceux surtout qui interviennent dans la digestion normale et sont représentés en général par les diverses substances faisant partie intégrante de la composition des aliments ou par celles qui, au cours du travail de la digestion, peuvent prendre naissance dans un segment déterminé du canal digestif. Une analyse approfondie et détaillée des mécanismes spéciaux qui régissent l'action de ces excitants tendrait à faire considérer comme difficile leur réduction à un petit nombre de types définis; mais il est cependant facile de schématiser de la façon suivante le mode d'action possible d'un excitant digestif quelconque. Une substance mise en contact avec une partie de la muqueuse digestive peut exercer son action sécrétoire, soit par excitation directe de l'organe glandulaire, si celui-ci fait partie de la paroi même du tube digestif, soit par excitation des terminaisons nerveuses centripètes de la muqueuse, soit par son passage dans le sang, soit par formation au niveau de cette muqueuse d'une nouvelle substance qui ira exciter la glande par l'intermédiaire du sang. En d'autres termes, l'action sécrétoire pourra résulter d'une excitation glandulaire directe ou immédiate, d'un réflexe, d'un phénomène d'absorption ou d'un processus humoral. Ces quatre Schémas peuvent se retrouver fusionnés dans le mode d'action d'un même excitant sur une même glande digestive et aboutir ainsi à la synthèse d'un mécanisme compliqué, mais puisque nous les concevons comme possibles et convenant à l'explication des faits, nous n'avons qu'à les envisager chacun séparément à propos de chaque excitant étudié, à examiner les relations qui les unissent et leur importance réciproque, pour obtenir en fin de compte une analyse complète du mode d'action des excitants passés en revue. C'est cette analyse qui fera l'objet de l'étude critico-expérimentale qui va suivre.



Je commencerai par la glande pancréatique, parce que c'est sur elle que se sont surtout concentrées les recherches des divers auteurs, qu'elle a permis de donner le prototype d'un processus humoral nettement caractérisé, et qu'enfin c'est à son sujet que j'ai institué mes expériences fondamentales.

A. — Excitants du pancréas.

J'examinerai successivement l'excitation par les acides, les savons alcalins, les graisses, l'éther, l'essence de moutarde, le chloral et l'alcool.

a. — *Mécanisme de l'action de l'acide.*

J'ai déjà publié dans les Archives générales de médecine du 16 juin 1903 (pages 1473-1494) un mémoire très détaillé sur ce sujet et intitulé : *Action de la sécrétine et action de l'acide dans la sécrétion pancréatique.* Le lecteur y trouvera exposés les divers arguments et expériences sur lesquels je me suis fondé pour arriver aux conclusions que seules je rapporte ici.

1° Il n'est point prouvé que l'action de la sécrétine sur le pancréas ne soit pas spécifique ; si d'ailleurs il était nettement démontré qu'elle ne le fût pas, ce ne serait point une raison pour admettre, à la manière de Popielski, qu'elle agisse sur la sécrétion pancréatique par l'intermédiaire du système nerveux.

2° Les expériences de Popielski ne réfutent en rien le mécanisme d'action de la sécrétine indiqué par Bayliss et Starling, car l'énervation d'une anse d'intestin empêche la sécrétine formée dans la muqueuse de cette anse de passer dans le sang.

3° Les travaux de Popielski et de Wertheimer et Lepage concluant à l'action réflexe de l'acide ne démontrent pas qu'il y ait une action propre de l'acide lui-même et que l'action réflexe ne soit pas due plutôt à une excitation des terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale par la sécrétine formée sous l'influence de l'acide. Ceux de Bayliss et Starling ne prouvent pas non plus que la sécrétine porte son excitation directement sur la cellule pancréatique.

4° Les expériences ci-dessus exposées montrent que la sécrétine n'agit ni sur les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale, ni sur le système nerveux central, ni sur les ganglions abdominaux extra-pancréatiques, mais sur le pancréas lui-même, peut-être en augmentant l'excitabilité des ganglions excito-sécrétoires. La sécrétine, contrairement à l'opinion de Popielski, nous offre donc un exemple de substances chimiques spéciales se déversant dans le



courant sanguin pour établir des rapports réciproques entre certains organes déterminés.

5° Outre l'action localisée de la sécrétine, il existe une action réelle de l'acide lui-même en tant qu'acide, puisque la sécrétine est incapable d'exciter les terminaisons nerveuses intestinales et qu'on obtient encore la sécrétion pancréatique en injectant l'acide dans une anse d'intestin à connexions nerveuses intactes, mais dont tous rapports vasculaires possibles avec le pancréas ont été supprimés.

6° Cette idée se trouve corroborée dans le fait que des acides (CO^2, Bo^3H^3) qui, mis en contact, soit *in vitro*, soit *in vivo*, avec la muqueuse duodéno-jéjunale, ne produisent pas de sécrétine, provoquent cependant la sécrétion pancréatique si on les introduit dans l'intestin.

7° L'excitant normal le plus efficace de la sécrétion pancréatique, c'est-à-dire l'arrivée du chyme acide stomacal dans le duodenum, se compose donc de deux facteurs. l'un réflexe, l'acide ; l'autre humoral, la sécrétine.

Abordons maintenant l'étude de certains points de la question du mode d'action de l'acide qui n'avaient pas été examinés en détail dans le travail dont les conclusions viennent d'être rapportées : 1° intervention réelle de la sécrétine dans la sécrétion pancréatique physiologique ; 2° nature de l'action de la sécrétine; 3° importance relative des actions de la sécrétine et de l'acide lui-même.

1° *Intervention réelle de la sécrétine dans la sécrétion pancréatique physiologique.*

Si Bayliss et Starling ont nettement démontré la possibilité de la production de sécrétine par l'acide, dans aucune de leurs expériences ils n'ont examiné si cette substance se forme et intervient réellement à l'état physiologique, si dans les conditions normales de la digestion, l'arrivée du chyme acide stomacal dans le duodénum lui donne naissance. Pour élucider cette question j'ai examiné si la sécrétine est décelable dans le sang veineux de l'intestin, dans la cavité duquel arrive de l'acide chlorhydrique, que cet acide y soit injecté artificiellement ou que ce soit celui du suc gastrique s'y déversant naturellement pendant la digestion : j'injectais de l'HCl à 0,5 °/₀ dans une anse de jéjunum que je liais à sa partie inférieure pour permettre à l'acide d'y séjourner un certain temps ; après l'injection je recueillais le sang de retour de l'anse en plaçant une canule dans le confluent commun de ses veines et je l'introduisais dans la saphène soit du même animal, soit d'un

autre, chez ce dernier par injection directe ou par circulation conjugée. Une canule mise dans le canal de WIRSUNG permettait alors de constater un effet sécrétoire très marqué. J'ai obtenu le même résultat avec un chien chez lequel je remplaçais l'injection acide intra-jéjunale par un copieux repas donné préalablement avant l'expérience. Je ne rapporte ici que le protocole de ce dernier cas d'expérience, l'exposé détaillé des premières (¹) ayant été fait dans le mémoire publié aux *Archives générales de médecine* (pages 1479 et 1480).

Expérience. — Chien A, 5k.500, ayant reçu un repas de viande très abondant 1 k. 1/2 avant l'expérience, chloralosé à 0gr.08 par kilogramme. Canule bien vaselinée dans une branche mésaraïque duodéno-jéjunale. On recueille le sang qui s'en écoule dans un verre oxalaté.

Chien B, 4 k.. à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG. Pas de sécrétion.

Au bout de 25′ il s'est écoulé environ 200 cc. de sang veineux ; on l'injecte immédiatement à B.

La sécrétion consécutive est inscrite dans la figure 1 : la première goutte de suc tombe 1′30″ après l'injection.

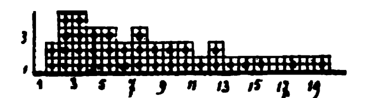


FIG. 1. — Le temps est porté en minutes sur l'horizontale et le nombre de gouttes de suc pancréatique se lit sur la verticale.

Un autre genre d'expériences démontre encore la formation de la sécrétine au cours de la digestion physiologique et en outre son passage partiel dans la lumière de l'intestin : si sur un animal en pleine digestion on recueille le contenu duodéno-jéjunal après que le chyme a passé de l'estomac dans l'intestin et a séjourné un certain temps dans ce dernier, on peut mettre en évidence dans ce contenu l'existence de la sécrétine. Il suffit pour cela de le diluer légèrement, de le filtrer, de le priver de l'albumine et des peptones qu'il renferme (ces dernières ayant une certaine action sur la sécrétion pancréatique) et de l'injecter dans le sang : sous l'influence de cette injection, le pancréas se met alors à sécréter. La figure 2 représente une sécrétion obtenue dans de pareilles conditions, à la suite de l'injection de 10 cc. de liquide intestinal ainsi préparé. (La première goutte de suc tombe 53″ après l'injection).

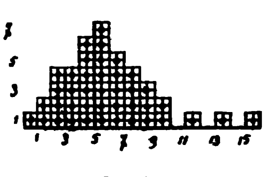


FIG. 2.

Une conclusion importante découle donc des

(¹) J'avais déjà signalé ces expériences au cours de communications parues le 16 février 1903 dans les *Comptes-rendus de l'Académie des sciences* et le 7 mars 1903 dans les *Comptes-rendus de la Société de Biologie*.

expériences que je viens de rapporter, c'est l'existence physiologique du processus humoral indiqué par Bayliss et Starling.

2° *Nature de l'action de la sécrétine.*

Une question que je n'ai point envisagée dans le mémoire sur l'action de la sécrétine et de l'acide sur la sécrétion pancréatique et qui eût trouvé sa place naturelle à côté de l'étude du lieu de l'action de la sécrétine, est celle de la nature même de cette action. Je tiens à en dire quelques mots ici.

On pourrait tout d'abord penser que le mécanisme de l'action de la sécrétine est de nature vaso-motrice. Bayliss et Starling ont montré qu'en plus de sa propriété sécrétoire, la macération acide de duodéno-jéjunum possède aussi celle de faire baisser fortement la pression sanguine et ils se demandent alors si la sécrétion ne serait pas le résultat d'une vaso-dilatation générale splanchnique, tout comme la chute de pression. Ils réfutent eux-mêmes cette hypothèse en montrant qu'on peut obtenir une macération acide de duodéno-jéjunum active sur le pancréas et dépourvue de toute substance dépressive ou inversement une macération acide capable de faire baisser la pression sanguine et sans aucune activité secrétoire. D'ailleurs la baisse de pression ne paraît pas se produire à l'état physiologique, car elle est très peu appréciable ou le plus souvent nulle à la suite de l'injection d'acide dans le duodénum. On ne peut donc établir aucune relation entre elle et la sécrétion.

On sait d'un autre côté que les extraits d'organes sont des lymphagogues assez puissants et en particulier l'action lymphagogue de la macération acide de duodéno-jéjunum a été constatée par Falloise (1) et celle de l'injection d'acide par Asher et Busch (2). On peut alors se demander s'il n'y a pas une relation de cause à effet entre l'augmentation de la lymphe et l'action sécrétoire de la sécrétine. Il n'en est point cependant ainsi, car il est facile de dissocier dans la macération acide l'effet lymphagogue et l'effet sécrétoire, comme il résulte des recherches de Falloise. Cet auteur a démontré d'une part que l'extrait acide de la dernière portion de l'iléon est lymphagogue et nous connaissons son inefficacité vis-à-vis du pancréas, et d'autre part que l'extrait acide de duodéno-jéjunum traité préalablement par l'alcool conserve sa propriété sécrétoire et perd tout pouvoir lymphagogue. En outre, il n'a

(1) A. Falloise. *Le travail des glandes digestives et la formation de la lymphe. Contribution à l'étude de la sécrétine* Bull. Acad. roy. Belg., décembre 1902, 945.

(2) Asher und Busch. *Eigenschaften und Entstehung der Lymphe.* Zeitschr. f. Biol., 1900, XLIII, 333.

pas obtenu d'augmentation du débit de la lymphe par injection d'acide dans le duodénum, contrairement à Asher et Busch ; cette discordance de résultats tient sans doute à ce que ces derniers auteurs injectaient de grandes quantités d'acide (150 cc. à 300 cc. d'HCl *à un p. 100*).

Enfin l'action de la sécrétine ne pourrait relever d'un mécanisme d'excrétion, elle est beaucoup trop intense et prolongée pour qu'il en soit ainsi. Nous arrivons ainsi à la conclusion qu'elle est de nature sécrétoire.

3° *Importance comparée des actions de la sécrétine et de l'acide lui-même.*

Comme il a été dit plus haut, l'action humorale de la sécrétine et l'action réflexe de l'acide doivent prendre place l'une à côté de l'autre dans la digestion normale, puisque après l'arrivée de l'acide dans l'intestin, d'une part le sang qui vient de ce dernier contient de la sécrétine, et que d'autre part l'action de l'acide se manifeste encore si l'on vient à supprimer celle de la sécrétine. Ces deux actions se renforcent et se prolongent l'une l'autre ; quant à l'intensité relative de chacune dans la sécrétion physiologique, c'est là une question qui est fort délicate et difficile à élucider. Enriquez et Hallion (1) soutiennent que la sécrétion pancréatique résulte *essentiellement* de la production de sécrétine et que le réflexe, s'il existe, n'a qu'une importance fonctionnelle accessoire. Mais ils ne présentent aucune expérience directe à l'appui de leurs conclusions. Le seul argument qu'ils invoquent contre l'hypothèse d'une participation efficace du réflexe dans la production de sécrétion pancréatique, c'est le fait d'un certain degré de proportionnalité qu'ils ont pu observer entre l'intensité de la sécrétion et la quantité d'acide injecté dans le duodénum, caractère qui, à leur avis, ne serait pas l'indice d'une réaction réflexe. Or cette proportionnalité, autant qu'il m'est permis d'en juger d'après mes propres expériences, est loin d'être des plus nettes et des plus constantes et en tout cas se montre assez irrégulière ; d'autre part, il est inexact de dire qu'une réaction réflexe ne se relie pas suivant une loi de proportionnalité à l'excitation provocatrice, du moins dans certaines mesures, comme c'est le cas pour leur observation. Il n'est donc pas du tout démontré que l'on doive attribuer essentiellement à la production de sécrétine la sécrétion pancréatique par introduction d'acide dans le duodénum. D'après certaines de mes expériences, je serais porté, au contraire, à accorder une plus grande part au mécanisme réflexe plutôt qu'au mécanisme humoral. J'isole par

(1) Enriquez et Hallion. *Réflexe acide de Pawlow et sécrétine. Nouveaux faits expérimentaux.* C. R. Soc. Biol, 1903, LV, 363-365.



exemple sur un chien, une anse de jéjunum dont je fais passer la totalité du sang veineux dans la saphène d'un autre animal de même poids ; j'injecte dans l'anse une certaine quantité d'acide chlorhydrique à 0,5 °/₀ après avoir lié ses lymphatiques afin d'empêcher toute la sécrétine formée de passer dans la circulation générale du premier animal. Dans ces conditions, la sécrétion de celui-ci relève exclusivement d'une action réflexe de l'acide, celle du second exclusivement de l'action de la sécrétine ; or, c'est le premier qui fournit la plus grande quantité de suc pancréatique. L'action réflexe paraît donc ici prépondérante (1).

Expérience. — Chien A, 12 k., à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG. On isole une anse de jéjunum comme d'habitude, on dissèque son pédicule vasculo-nerveux, on introduit une canule dans une grosse veine où confluent les diverses branches ramenant le sang de retour de l'anse et on lie les voies veineuses restées libres et les lymphatiques de l'anse.

La canule veineuse relie la veine du segment directement à la saphène d'un second chien B, de même poids et dans les mêmes conditions que le premier. Chez les deux chiens, pas de sécrétion pancréatique.

On s'est assuré préalablement que chez les deux animaux l'injection d'une même quantité d'HCl à 0,5 °/₀ dans un petit segment limité de jéjunum produit une sécrétion pancréatique à peu près identique.

Injection dans l'anse isolée de 20 cc. d'HCl à 0,5 °/₀. La sécrétion consécutive de A est représentée dans la figure 3 : la première goutte tombe 1'30" après l'injection. Sécrétion consécutive de B, figure 4 : la première goutte tombe 2'15" après l'injection.

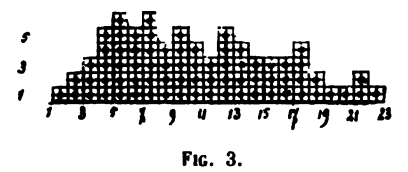


FIG. 3.

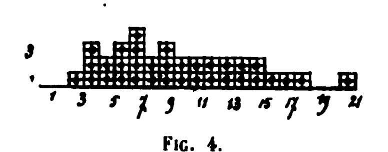


FIG. 4.

Une autre observation que j'ai eu l'occasion de renouveler assez souvent semble encore être en faveur de la prépondérance de l'action réflexe. En introduisant dans une anse d'intestin la même quantité d'acide, mais à des concentrations différentes, j'ai constaté que, jusqu'à une certaine limite, la sécrétion provoquée se montre plus énergique avec l'augmentation de la

(1) On ne peut tirer de conclusion de ce genre d'expérience qu'à condition d'opérer sur deux animaux bien comparables et placés dans des conditions physiologiques aussi identiques qu'il est possible de les réaliser. Il est en particulier nécessaire de s'assurer préalablement qu'ils donnent tous deux une sécrétion pancréatique de même intensité ou d'intensité très voisine sous l'influence de l'injection d'une même quantité d'acide dans une partie limitée du jéjunum.

concentration, fait qui paraît être en rapport avec une action réflexe de l'acide plutôt qu'avec la formation de sécrétine; l'injection intra-duodénale d'une solution d'HCl à 0,5 °/₀ est par exemple plus efficace que l'injection de la même quantité d'acide à 0,2 °/₀, alors qu'une macération de muqueuse dans une solution d'HCl à 5 °/₀ n'est pas plus active qu'une macération dans la même quantité d'acide à 0,2 °/₀. Il semble donc que si l'on veut essayer de se faire une idée de l'activité physiologique relative du processus humoral et du réflexe de l'acidité dans la sécrétion pancréatique, c'est à ce dernier qu'on a tendance à accorder la prédominance; toutefois donner à ce sujet une opinion catégorique et définitivement arrêtée serait peut-être un peu hardi, étant données la difficulté et la complexité de la question et les conclusions ne doivent être présentées qu'avec une certaine réserve.

Quoiqu'il en soit, l'action de la sécrétine paraît devoir être plus résistante que celle de l'acide et moins sujette à faire défaut, en ce sens qu'elle peut se manifester bien nette encore sans avoir besoin de l'intégrité des voies nerveuses, du moins des voies nerveuses extra-pancréatiques.

b. — *Mécanisme de l'action des savons alcalins.*

Les recherches que j'ai effectuées sur le mode d'action des savons alcalins sur la sécrétion pancréatique se trouvent résumées dans les *Comptes-rendus de la Société de Biologie* du 24 octobre 1903 et leur exposé détaillé a paru dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* du 15 janvier dernier. Je n'en rapporterai ici qu'un court résumé.

Les savons alcalins, introduits dans les parties supérieures de l'intestin grêle, provoquent la sécrétion pancréatique non pas par suite de leur absorption, mais par la mise en jeu d'une action humorale tout à fait comparable à l'action humorale des acides : l'injection intra-veineuse du filtratum d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans des solutions de savons produit une sécrétion pancréatique très active.

La substance à effet sécrétoire qui se forme au contact des savons et de la muqueuse intestinale peut être différenciée de la sécrétine, bien qu'elle présente avec celle-ci de grandes analogies dans ses propriétés (résistance à l'ébullition). Je l'ai appelée *sapocrinine,* le radical κριν... marquant l'idée de sécrétion ; par analogie, on peut appeler la sécrétine de Bayliss et Starling *oxycrinine* (ὀξύς, acide), et grouper d'une façon générale sous le terme de *crinines* ou *substances crinogènes* les diverses substances qui, formées au

niveau d'un organe, sont transportées par l'intermédiaire du sang de cet organe à une glande dont elles vont exciter la sécrétion.

La nature et le lieu de l'action de la sapocrinine sont les mêmes que pour la sécrétine (action de nature sécrétoire et non vaso-motrice ou lymphagogue, lieu de l'action dans le pancréas lui-même); cette assertion est fondée sur une série d'expériences calquées sur celles qui m'ont servi à étudier la nature et le lieu de l'action de la sécrétine.

La même méthode que j'ai employée pour démontrer l'action réflexe de l'acide m'a amené à conclure que les savons ne peuvent intervenir dans la sécrétion pancréatique par action réflexe.

Disons enfin que la formation de sapocrinine est dûe à l'action des *savons eux-mêmes* sur la muqueuse intestinale et non à l'alcalinité de leur solution.

Les mécanismes de l'action des acides et de celle des savons alcalins présentent en somme bien des analogies et l'on peut dire que l'action humorale des uns est la copie exacte de celle des autres ; mais le mode d'action des acides est plus complexe puisque l'action humorale se superpose d'une façon non négligeable à l'action réflexe.

c. — *Mécanisme de l'action des graisses.*

Il résulte des recherches de Dolinski, de Walther et surtout de Damaskin (1) que les corps gras agissent comme de puissants excitants vis-à-vis du pancréas et l'interprétation que les divers auteurs ont donné de cette action la fait relever d'un mécanisme réflexe ayant son point de départ dans une excitation des terminaisons nerveuses de la muqueuse duodénale. La propriété excito-sécrétoire des graisses n'a cependant été étudiée dans son mode d'action qu'assez superficiellement et aucun travail que je sache ne s'occupe de cette question d'une façon détaillée.

Peut-il d'abord intervenir dans ce mode d'action un processus d'excitation par absorption ?

L'injection d'huile dans le rectum ou dans le sang sous forme d'émulsion n'amène pas de sécrétion pancréatique. J'ai recherché alors si les produits résultant du dédoublement des corps gras pouvaient exciter cette sécrétion à la suite de leur passage dans le courant sanguin. J'ai démontré au cours

(1) Damaskin. *Infl. de la graisse sur la sécr. du suc pancr.* (Soc. des méd. russes de Saint-Pétersbourg, 1896. V. aussi Pawlow, *Le travail des glandes digestives*, p. 197).

de mon travail sur le mécanisme de l'action des savons alcalins que l'injection de savons dans le rectum ou l'iléon, ou même dans le sang n'agit en aucune façon sur le pancréas et parmi les expériences que je vais relater ici, certaines montrent qu'il en est de même pour la glycérine.

Expérience. — Chien 15 k., à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée deux jours avant l'expérience.

Injection de 100 cc. d'huile d'olive dans le rectum : pas de sécrétion pancréatique.

Injection intra-veineuse de 20 cc. de la même huile émulsionnée par du carbonate de soude : aucune sécrétion.

Injection témoin de 40 cc. d'huile dans le duodénum.

Sécrétion consécutive (fig. 5) : la première goutte tombe 3'50'' après l'injection.

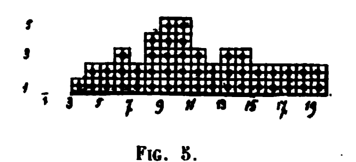


FIG. 5.

Expérience. — Chien 13 k., à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée deux jours avant l'expérience.

Injection intra-rectale de 30 cc. de glycérine à 10 °/o : pas de sécrétion.

Injection intra-veineuse de 30 cc. de glycérine à 1 °/o : pas de sécrétion.

Injection témoin de 40 cc. d'huile dans le duodénum.

Sécrétion consécutive (fig. 6) : la première goutte tombe 3'25'' après l'injection.

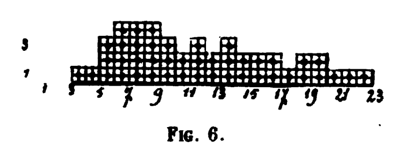


FIG. 6.

L'huile n'agit donc ni par son absorption, ni par celle de ses produits de dédoublement. Donnerait-elle lieu alors à un processus chimique analogue à celui de l'acide ou des savons ?

Par l'injection du filtratum de macérations de muqueuses intestinale ou gastrique dans une émulsion d'huile, je n'ai pas obtenu d'effet sur le pancréas. Il semble donc que l'action des graisses ne soit pas liée à la mise en jeu d'un mécanisme humoral. Mais celui-ci pourrait peut-être prendre naissance sous l'influence des savons et de la glycérine résultant de la décomposition de la graisse par le suc pancréatique préexistant dans l'intestin. Afin de voir si un tel mode d'action était susceptible d'intervenir, j'ai examiné l'effet sur le pancréas de macérations de muqueuses de duodénum ou de jéjunum dans de l'huile émulsionnée par du suc pancréatique en présence de carbonate de soude (1) et maintenues pendant plusieurs heures à l'étuve à peu près à la

(1) Le carbonate de soude sert à réaliser dans le milieu une alcalinité suffisante pour permettre la formation de savons aux dépens des acides gras mis en liberté par l'action du suc pancréatique.

température du corps : or quelquefois les extraits ainsi obtenus ont produit une accélération notable de la sécrétion pancréatique. Ces extraits doivent leur activité à la sapocrinine seule et non en outre à une crinine qui se formerait sous l'influence de la glycérine, ce dernier corps étant incapable de fournir avec l'intestin une macération active sur le pancréas.

Dans ces expériences de macération d'intestin dans de l'huile émulsionnée par du suc pancréatique, l'épreuve témoin était faite en partant soit d'une muqueuse d'iléon, soit d'une muqueuse duodéno-jéjunale bien lavée et ne contenant pas de suc pancréatique, et l'on obtenait ainsi des extraits toujours inactifs.

Expérience. — Chien 6 k. 400, à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée deux jours avant l'expérience.

Injection intra-veineuse de 10 cc. d'extrait de muqueuse duodéno-jéjunale lavée dans une émulsion d'huile par du carbonate de soude : pas de sécrétion.

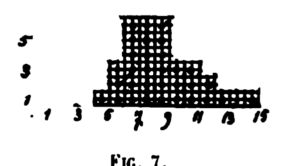


FIG. 7.

Injection de 10 cc. d'extrait de muqueuse gastrique lavée dans une émulsion d'huile par du carbonate de soude : pas de sécrétion.

Injection témoin de 30 cc. d'huile dans le duodénum. Sécrétion consécutive (fig. 7) : la première goutte tombe 4′ environ après injection.

Expérience. — Chien 10 k. à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée deux jours avant l'expérience.

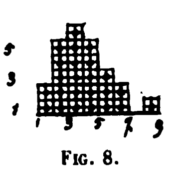


FIG. 8.

On a une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans de l'huile d'olive émulsionnée par du suc pancréatique en présence de carbonate de soude qui a séjourné 10 h. à l'étuve à 40°.

Injection intra-veineuse de 10 cc. du filtratum. Sécrétion consécutive (fig. 8) : la première goutte tombe 1′30″ après l'injection.

Expérience. — Chien 4 k. 200, à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée un jour avant l'expérience.

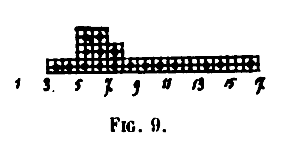


FIG. 9.

Injection intra-veineuse de 6 cc. d'un extrait de muqueuse duodéno-jéjunale dans de la glycérine : aucune sécrétion.

Injection témoin de 20 cc. d'huile dans le duodénum. Sécrétion consécutive (fig. 9) : la première goutte tombe 3′20″ après l'injection.

Jusqu'à présent il n'a été question dans ces expériences que de macérations *in vitro*, il fallait donc voir si les graisses ne nécessiteraient pas pour la formation d'une crinine l'intégrité des cellules de l'épithélium intestinal, si

une telle substance, incapable de prendre naissance *in vitro*, ne pourrait pas au contraire apparaître à l'état normal dans l'intestin vivant. J'ai fait à ce propos deux sortes d'expériences : dans le premier genre j'introduisais les graisses dans une anse intestinale isolée, dépouillée par des lavages répétés de toute trace de suc pancréatique; je les laissais séjourner ainsi un certain temps au contact de la muqueuse et les retirais ensuite pour les injecter dans le sang sous forme d'émulsion; dans l'autre je recueillais le sang veineux qui s'écoulait d'une anse isolée pour rechercher s'il contenait une substance douée d'activité sécrétoire pour le pancréas. Aucun de ces essais ne m'a permis de constater l'existence d'une crinine.

Expérience. — Chien 12 k., à jeun, chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG pratiquée un jour avant l'expérience. Isolement d'une anse de jéjunum entre deux ligatures. Lavages répétés de ce segment intestinal avec de l'eau salée à la température du corps. Injection dans l'anse de 30 cc. d'huile. Au bout de 45′, on retire le contenu de l'anse, on l'émulsionne avec un peu de carbonate de soude et on injecte à l'animal 10 cc. de cette émulsion : pas de sécrétion, alors que l'injection de l'huile dans l'anse l'avait provoquée.

Expérience. — Chien 17 k., à jeun, chloralosé. Isolement d'une anse de jéjunum bien lavée entre deux ligatures. Introduction de deux canules dans deux veines de l'anse. On injecte dans l'anse 30 cc. d'huile et on recueille le sang qui s'écoule des deux canules dans un verre oxalaté.

Au bout de 30′ il s'en est écoulé 150 cc. qu'on injecte à un autre chien de 8 k., chloralosé, porteur d'une fistule du canal de WIRSUNG. Cette injection ne provoque aucune sécrétion, et cependant le pancréas sécrète sous l'influence d'une introduction témoin de graisse dans le duodénum.

Donc pas plus *in vitro* que *in vivo* les graisses ne forment de substance crinogène pour le pancréas. Il faut alors en conclure que leur mode d'action est réflexe. La faible et tardive sécrétion qu'elles peuvent causer grâce à l'action d'un de leurs produits de dédoublement, les savons, n'est pas comparable à celle qu'elles produisent lorsqu'on les injecte dans les parties supérieures de l'intestin grêle ; la sécrétion dans ce dernier cas apparaît trop vite pour qu'on puisse admettre qu'elle soit due à l'action de la sapocrinine : dans quelques minutes il est impossible que les savons résultant de la décomposition des corps gras atteignent une concentration assez élevée pour former leur crinine. Pour prouver l'existence du mode d'excitation réflexe je n'ai pas fait d'expériences analogues à celles que j'ai exposées pour l'acide, la démonstration que je viens de donner me paraît amplement suffisante à ce point de vue.

Quant à la localisation de ce réflexe, je dirai seulement que j'ai pu l'observer en dehors de toute intervention possible du système nerveux central.

En conclusion, voici donc le schéma de l'action excito-sécrétoire des graisses : arrivées dans le duodénum elles provoquent une sécrétion réflexe de suc pancréatique qui les dédouble ; et les savons ainsi formés continuent et renforcent l'excitation sécrétoire par l'intermédiaire de la sapocrinine.

d. — *Mécanisme de l'action de l'éther.*

CLAUDE BERNARD [1] depuis longtemps a signalé l'action excitante que l'éther exerce sur les sécrétions digestives d'une façon générale et en particulier sur la sécrétion pancréatique; on sait que pratiquement l'injection d'éther dans le duodénum est un bon moyen d'obtention du suc. Mais aucun auteur ne s'est préoccupé d'étudier de façon scientifique le mécanisme de cette action sécrétoire.

Tout d'abord, la sécrétion pancréatique par injection d'éther dans l'intestin n'est pas due à l'absorption de cette substance : on peut injecter de grandes quantités d'eau éthérée dans les veines sans provoquer le moindre écoulement de suc pancréatique.

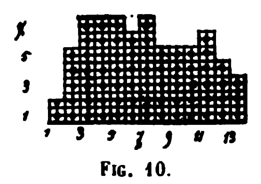


FIG. 10.

Expérience. — Chien 3,500 k. à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG.

Injection dans la saphène de 20 cc. d'eau salée physiologique saturée d'éther : pas de sécrétion.

Injection de 2 cc. d'éther dans le duodénum. Sécrétion consécutive (fig. 10) la première goutte tombe 1' 20'' après l'injection.

L'éther n'agit pas davantage par mécanisme humoral. Une macération de duodénum à l'éther ne fournit pas de crinine, ni *in vitro*, ni *in vivo*, comme on peut s'en convaincre par les expériences suivantes.

Expérience. — Chien 9,500 k., à jeun, chloralosé, canule dans le canal de WIRSUNG. On a un extrait éthéré de muqueuse duodéno-jéjunale obtenu en traitant la muqueuse préalablement par l'alcool pendant un temps très court pour la coaguler de façon à pouvoir la broyer finement et permettre ensuite l'extraction complète par l'éther.

(1) CL. BERNARD. *Influence de l'alcool et de l'éther sur les sécrétions du tube digestif du pancréas et du foie.* Gaz. méd. 1856, XI, 295.

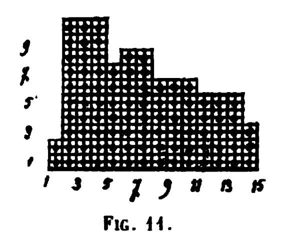


Fig. 11.

On évapore l'éther dans le vide et on obtient un résidu qu'on émulsionne dans un peu d'eau contenant du carbonate de soude.

Injection intra-veineuse de 10 cc. de l'émulsion filtrée : pas de sécrétion.

Injection témoin de 2 cc. d'éther dans le duodénum.

Sécrétion consécutive (fig. 11) : la première goutte tombe 1' environ après l'injection.

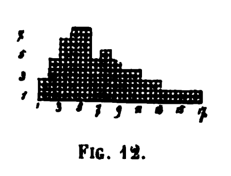
Expérience. — Chien 11 k., à jeun, chloralosé, canule dans le canal de Wirsung. On isole une anse de duodéno-jéjunum entre deux ligatures.

Injection dans cette anse de 2 cc. d'éther qu'on y laisse séjourner 30'. On retire alors le contenu de l'anse, on fait évaporer l'éther, on dissout le résidu dans l'eau salée physiologique et on l'injecte dans la saphène de l'animal : aucune sécrétion ne se produit, alors qu'une injection consécutive d'éther dans le duodénum provoque son effet habituel.

Expérience — Chien 15 k., à jeun, chloralosé, canule dans le canal de Wirsung. Isolement d'une anse de jéjunum entre deux ligatures. Introduction d'une canule dans une des veines de l'anse. On injecte dans l'anse 5 cc. d'éther et on recueille comme d'habitude le sang veineux. Au bout de 30', il s'est écoulé 60 cc. de sang qu'on injecte à un autre chien de 10 k., aucune sécrétion ne se manifeste chez celui-ci et cependant on vérifie ensuite qu'une injection d'éther dans son duodénum est suivie d'un effet sécrétoire très marqué.

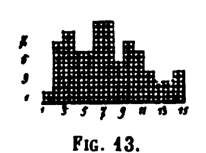
Bayliss et Starling émettent une hypothèse au sujet du mode d'action de l'éther : il pourrait y avoir à la suite de l'injection de ce dernier dans le duodénum, augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal à la sécrétine et par suite passage plus facile de celle-ci dans le sang, ce qui permettrait même à la sécrétine déversée dans la lumière de l'intestin d'être absorbée au lieu de rester inutilisable. Cette hypothèse s'appuierait d'après ces auteurs sur ce fait que l'action de l'éther est plus marquée après un certain nombre d'injections préalables d'acide dans l'intestin, car fréquemment, disent-ils, l'éther ne produit aucun effet sécrétoire, surtout lorsqu'on l'injecte au début d'une expérience. J'ai vérifié effectivement que la sécrétion pancréatique provoquée par l'éther est souvent plus nette et plus rapide après l'action de l'acide sur la muqueuse ; d'autre part, l'interprétation de Bayliss et Starling aurait à son appui certains faits observés par Claude Bernard : quand on administre une substance toxique mélangée à de l'éther, l'empoisonnement se produit plus rapidement ; c'est ainsi que si l'on donne à un animal du ferro-cyanure de potassium additionné d'éther, le poison passe plus vite dans les urines que lorsqu'on le fait ingérer seul. L'éther semble

donc être capable d'imprimer un surcroît d'activité aux fonctions d'absorption et il paraît assez logique de vouloir ne retrouver dans le mécanisme de son action sur le pancréas qu'un cas particulier de cette propriété générale. Aussi séduisante que soit cette explication, elle n'est cependant pas acceptable, car si l'on compare l'intensité de la sécrétion pancréatique dans le cas d'injection d'éther seul dans le duodénum, et dans le cas de l'injection d'un mélange d'éther et d'oxycrinine neutralisée, on ne trouve pas que l'une soit plus élevée que l'autre; on devrait au contraire observer une différence marquée si l'éther augmentait l'absorption de la sécrétine. Ce qui prouve en outre qu'il y a autre chose qu'une augmentation d'absorption de la sécrétine sous l'influence de l'éther, c'est que l'effet sécrétoire s'obtient encore par injection d'éther dans un segment d'intestin ne contenant pas trace de sécrétine. Bien qu'il paraisse peu commode de préparer une anse intestinale, absolument dépourvue de sécrétine, on peut néanmoins arriver à ce but en l'isolant entre deux ligatures et en y pratiquant un lavage minutieux et prolongé : on s'assure qu'elle ne contient plus de sécrétine en vérifiant que la macération dans l'eau salée d'un petit morceau de muqueuse qu'on y a réséqué est parfaitement inefficace sur la sécrétion pancréatique.


Fig. 12.

Expérience. — Chien 12 k, à jeun, chloralosé. Fistule du canal de Wirsung. Isolement d'une anse de jéjunum entre deux ligatures. On injecte dans l'anse un mélange de 10 cc. de sécrétine neutralisée et de 2 cc. d'éther.

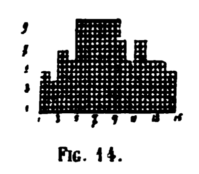
Sécrétion consécutive (fig. 12) : la première goutte tombe 1′ après l'injection. Quand la sécrétion est complètement arrêtée on vide le contenu de l'anse, on la lave plusieurs fois avec de l'eau salée, et au bout de quelque temps on y injecte 5 cc. d'éther.


Fig. 13.

Sécrétion consécutive (fig. 13) : la première goutte tombe 1′5″ après l'injection.

Expérience. — Chien 16 k. 500, à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de Wirsung. On isole une anse de jéjunum entre deux ligatures et on l'irrigue pendant 15′ avec de l'eau salée à la température du corps pour enlever la sécrétine toute formée qu'elle pouvait contenir. Pour s'assurer qu'il ne reste plus trace de sécrétine dans l'anse, on résèque un de ses bouts, dont on racle la muqueuse, on met cette muqueuse à macérer dans de l'eau salée pour vérifier plus tard qu'elle ne contient pas de sécrétine.

On ferme l'anse par une ligature et on y injecte 3 cc. d'éther.


FIG. 14.

Sécrétion consécutive (fig. 14) : la première goutte tombe 1'20'' après l'injection.

10 h. environ après l'expérience on vérifie que l'anse en question ne contenait pas de sécrétine : l'injection de la macération témoin dans l'eau salée se montre dépourvue d'effet sécrétoire chez un petit chien à fistule pancréatique.

Le seul mécanisme qui puisse dès lors expliquer l'action de l'éther sur le pancréas est le mécanisme réflexe : cette action se manifeste encore dans des conditions où une crinine ne peut plus intervenir, alors que l'intestin n'est en relation avec le pancréas par d'autres voies que les voies nerveuses. Ce réflexe, comme ceux que nous avons étudiés jusqu'ici, est de nature périphérique.

e. — *Mécanisme de l'action de l'essence de moutarde.*

WERTHEIMER (1), dans ses très intéressantes recherches sur l'association entre le pancréas et l'intestin grêle, a fait connaître un nouvel excitant de la sécrétion pancréatique, l'essence de moutarde. Il a interprété tout d'abord son mode d'action comme exclusivement réflexe; mais plus tard il a publié le résultat de certaines expériences qui permettent déjà de penser qu'à côté du mécanisme réflexe il doit exister un mécanisme humoral : je fais ici allusion à l'effet sécrétoire qu'il a obtenu avec le sang veineux d'une anse de jéjunum isolée dans laquelle il injectait de l'essence de moutarde.

Ici encore l'absorption ne joue aucun rôle : WERTHEIMER a montré que l'injection d'essence de moutarde dans le sang ne provoque pas de sécrétion pancréatique.

Entrons donc dès maintenant dans l'étude du mécanisme humoral. Si l'on injecte dans le duodénum une ou deux gouttes d'essence de moutarde dans 5 à 10 c.c. d'eau émulsionnée par du carbonate de soude, il s'ensuit une sécrétion pancréatique très nette. Or si l'on met à macérer la muqueuse duodénale dans la même émulsion d'essence de moutarde et qu'on injecte l'extrait filtré dans une veine, la sécrétion ne se produit généralement pas. Il semblerait donc qu'il n'existe pas de processus crinogénique, ou plutôt si nous nous rappelons l'expérience de WERTHEIMER que j'ai citée tout à l'heure, que la formation de substance crinogène ne puisse avoir lieu que *in*

(1) E. WERTHEIMER (avec collab. de LEPAGE). *Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle* (1er mémoire). Journ. physiol. et path. gén., 1901, III, 689-702, v. p. 700.

vivo. Il n'est pourtant pas impossible d'obtenir par macération *in vitro* un extrait actif qui doit expliquer le résultat de l'expérience de Wertheimer. Il suffit, en effet, de mettre la muqueuse dans une plus grande quantité d'essence de moutarde et de diluer celle-ci beaucoup moins que dans le cas de l'injection intra-duodénale. Dans ces conditions la crinine se forme *in vitro* aussi bien que *in vivo.* On peut encore, pour obtenir un extrait actif avec l'essence de moutarde, injecter celle-ci dans une anse intestinale isolée et retirer le contenu au bout de quelque temps. Ainsi disparaissent les complications apparentes dont le mode de formation de la crinine aurait pu être le sujet.

Malgré la réalité de l'action humorale, dont nous parlons en ce moment, il ne faudrait pas croire qu'elle soit toujours des plus nettes, et chez certains animaux j'ai essayé en vain de la mettre en évidence. Il arrive souvent par exemple que l'injection du sang veineux d'une anse intestinale isolée ne produise pas d'effet sécrétoire et en tout cas cet effet n'est jamais très intense ; lorsque d'ailleurs on a énervé totalement le pancréas, on n'obtient que très rarement une sécrétion par injection d'essence de moutarde dans le duodénum. Il semble donc que le simple processus humoral soit insuffisant à lui tout seul pour rendre compte de la puissante action sécrétoire de l'essence de moutarde.

Expérience. — Chien 14 k., à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de Wirsung.

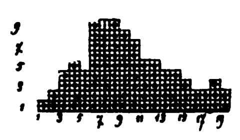


Fig. 15.

Injection intra-duodénale de 3 gouttes d'essence de moutarde dans 10 c.c. d'eau contenant du carbonate de soude.

Sécrétion consécutive (fig. 15) : la première goutte tombe 1'30" après l'injection.

Quand la sécrétion s'est arrêtée, on pratique l'énervation extrinsèque totale du pancréas [1].

Même injection que précédemment.

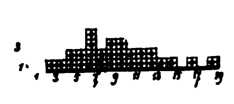


Fig. 16.

Sécrétion consécutive (fig. 16) : la première goutte tombe 2'30" après l'injection.

Quant à examiner les propriétés de la crinine formée par l'essence de moutarde, c'est chose délicate, étant données la faible intensité d'action de ce corps et l'inconstance des résultats de son injection. Il devient très difficile d'apprécier les modifications que les divers réactifs peuvent lui faire subir et surtout de tenter une différenciation d'avec les oxy et sapocrinines.

[1] Pour la technique, voir mon mémoire aux *Archives générales de médecine* du 16 juin 1903, p. 1486.

J'ai obtenu dans cette voie des résultats trop peu nets et trop peu concordants pour pouvoir donner une conclusion ferme à ce sujet. Quoiqu'il en soit, pour la simplification et la commodité du langage, je proposerai d'appeler cette substance la *sinapéocrinine*, en faisant quelques réserves sur son existence propre en tant que crinine spéciale.

L'action humorale assez faible que nous venons d'étudier laisse prévoir, comme nous l'avons dit, la coexistence d'un autre processus, d'un réflexe. La réalité de ce réflexe a été démontrée par WERTHEIMER dans des expériences analogues à celles qui m'ont permis d'affirmer l'action réflexe de l'acide. Cet auteur a précisé en outre la nature du réflexe et il pense qu'il est périphérique, tout comme celui de l'acide. Il donne de cette opinion la preuve suivante : chez des chiens soumis à la respiration artificielle il injecte de fortes doses de chloral (jusqu'à 0 gr. 60 et plus par kilogr. dans le péritoine) dans le but de supprimer complètement l'activité du système nerveux cérébro-spinal ; il se rend compte que cette activité est abolie en interrogeant l'excitabilité réflexe de l'axe bulbo-médullaire au moyen du courant maximum de l'appareil d'induction appliqué sur le bout central du sciatique ou du pneumogastrique et en constatant que l'excitation n'amène pas de modification de la pression ni de la respiration ; s'il injecte à ce moment l'essence de moutarde dans l'intestin, la sécrétion pancréatique apparaît, alors que les centres bulbo-médullaires ne répondent plus aux excitations des nerfs sensibles (1).

A mon avis ce genre de démonstration de la nature périphérique du réflexe n'est pas très rigoureux : rien dans l'argument de WERTHEIMER ne démontre que *toute* forme d'activité réflexe de l'axe gris soit annihilée ; de ce que les fibres du sciatique et du pneumogastrique ne sont plus excitables, on ne peut conclure que des fibres spéciales qui mettraient le pancréas en connexion avec le système cérébro-spinal ne le soient pas non plus, et il est nécessaire, pour affirmer qu'il s'agit d'un réflexe périphérique, de recourir à des expériences directes qui suppriment toute relation entre le pancréas et le système nerveux central.

C'est ce que j'ai fait en appliquant au cas présent la méthode qui avait servi à WERTHEIMER pour établir la nature périphérique du réflexe acide.

(1) E. WERTHEIMER (avec collab. de LEPAGE). *Sur la résistance des réflexes ganglionnaires à l'anesthésie* (1er mémoire). Journ. Physiol. et Path. gén., 1902, IV, 1030-1044. — *Des réflexes ganglionnaires chez les animaux chloroformés* (2e mémoire) id., 1061-1070.



Le réflexe sécrétoire provoqué par l'injection intra-duodénale d'essence de moutarde a persisté même après la destruction des connexions nerveuses reliant le pancréas au système nerveux central.

En résumé l'action sécrétoire de l'essence de moutarde sur le pancréas est double, à la fois réflexe et humorale ; mais la crinine ne semble participer que faiblement à la production de la sécrétion.

f. — *Mécanisme de l'action du chloral.*

Gottlieb ([1]) avait observé chez le lapin que l'injection intra-veineuse de chloral amène une augmentation de la sécrétion pancréatique et il attribuait cet effet à l'action vaso-dilatatrice de ce corps.

Wertheimer et Lepage ([2]) ont montré depuis que l'accélération sécrétoire devient considérable si l'on injecte le chloral dans le duodénum ou dans le jéjunum et que par contre, elle est nulle si l'on injecte le chloral dans l'extrémité inférieure de l'intestin grêle. Ils concluent de ces faits que le chloral n'agit pas par absorption, mais par voie réflexe, ce qui ressortirait déjà de la rapidité avec laquelle se manifeste l'action de ce corps. En outre, disent-ils, si le chloral n'agissait qu'après son passage dans le sang, il devrait faire sentir également ses effets sur les autres sécrétions.

L'opinion de Wertheimer et Lepage pourrait paraître un peu exclusive. Puisqu'ils reconnaissent eux-mêmes que l'injection de chloral dans le sang ([3]) " accélère beaucoup la sécrétion pancréatique ", il ne semblerait guère possible d'exclure complètement un mécanisme par absorption. Si l'injection de chloral dans les parties inférieures de l'iléon n'amène pas de sécrétion, c'est sans doute, pourrait-on leur objecter, parce que l'absorption de ce corps y est peu rapide et graduelle, plus lente probablement que dans le duodénum.

Il s'agissait donc de savoir si l'absorption du chloral se fait moins vite vers l'extrémité inférieure de l'iléon que dans le duodénum ou le jéjunum. J'ai injecté cette substance chez un même animal comparativement dans une anse de jéjunum et dans une anse d'iléon, toutes deux liées à leurs deux

([1]) R. Gottlieb *Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassecretion*. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol, 1894, XXXIII, 261-285.

([2]) Wertheimer et Lepage. *Action du chloral sur la sécrétion pancréatique*. C. R. Soc. Biol., 1900, LII, 668.—Sur l'association réflexe du pancréas avec l'intestin grêle (1er mémoire). Journ. Physiol. et Path. gén., 1901, III, 680-702, v. p. 698.

([3]) Loc. cit., p. 699.

bouts et de même longeur ; au bout de plusieurs heures j'ai retiré le contenu de chaque segment d'intestin et j'y ai dosé le chloral qui restait : je n'ai guère trouvé de cette façon de différence appréciable dans la vitesse d'absorption au niveau du jéjunum et au niveau de l'iléon (1). On peut donc admettre, avec WERTHEIMER et LEPAGE, que l'effet sécrétoire très rapide de l'injection de chloral dans le duodéno-jéjunum n'est pas explicable par le passage de cette substance dans le sang. Disons toutefois qu'une des considérations sur laquelle ils s'appuient nous paraît inexacte : pour eux, si le chloral agissait sur le pancréas par absorption, il devrait augmenter aussi l'activité des autres sécrétions; il n'est pas besoin d'insister pour montrer que cette affirmation n'est pas fondée.

On peut s'appuyer encore sur une autre catégorie de faits pour établir que la sécrétion pancréatique provoquée par injection de chloral dans le duodéno-jéjunum n'est pas la conséquence de l'absorption de ce corps. S'il est vrai que l'injection intra-veineuse de chloral fait sécréter le pancréas, du moins faut-il pour obtenir cet effet injecter une quantité de chloral assez élevée : une dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 par kilogramme d'animal produit à peu près infailliblement la sécrétion, mais si cette dose s'abaisse aux environs de 0 gr. 15, elle devient dépourvue de toute activité sécrétoire par injection intra-veineuse alors qu'elle conserve encore pleinement cette activité par injection intra-duodénale. De plus la sécrétion provoquée par une première injection dans le sang d'une dose de chloral efficace est très vite et nettement renforcée par l'injection consécutive dans le duodénum d'une quantité de chloral beaucoup trop faible pour être active par voie sanguine. Ce sont là des faits qui prouvent bien que l'action du chloral mis en contact avec la muqueuse intestinale n'excite pas la sécrétion pancréatique par suite de son absorption.

Expérience. **— Chien 9 k., à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG.**

Injection intra-veineuse de 2 gr. 7 de chloral en solution au 1/5 (0 gr 30 par kilogramme).

(1) Pour le dosage du chloral, le liquide retiré des anses intestinales était préalablement filtré et exactement neutralisé; le chloral était alors dosé par la méthode de HAFTER et MEYER, en chauffant sa solution avec un poids connu de soude caustique et en titrant ensuite l'alcali resté libre.

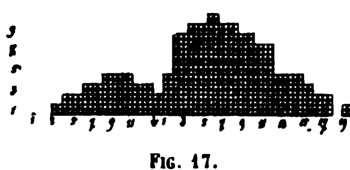


Fig. 17.

Sécrétion consécutive (fig. 17) : la première goutte tombe 3′20″ après l'injection.

Quand la sécrétion vient d'atteindre son maximum et commence à diminuer d'intensité, on injecte dans le duodénum 0 gr. 75 de chloral en solution au 1/5 ; la flèche marque sur la figure 17 le moment de cette injection ; on voit que le renforcement de la sécrétion primitive se manifeste dès la 2me minute après l'injection.

Le chloral peut-il agir sur la sécrétion pancréatique par formation d'une crinine ? Pour rechercher l'existence de cette dernière, j'ai comparé l'effet de l'injection intra-veineuse d'extraits de muqueuse duodéno-jéjunale dans des solutions de chloral avec celui de l'injection de simples solutions de chloral de même concentration que celles qui servaient à préparer les extraits : or ceux-ci se sont montrés constamment plus actifs que les simples solutions de chloral ; ils contiennent donc une certaine quantité de substance crinogène. Les deux diagrammes que je joins ici (fig. 18 et 19) permettront de voir que les effets sécréteurs dûs à l'injection de la macération sont beaucoup plus puissants que ceux provoqués par une solution de chloral employée même à dose plus que suffisante pour être douée d'activité sécrétoire. La démonstration de l'existence de la crinine est encore plus évidente si l'on compare l'effet puissant de l'injection de macération à l'inactivité de l'injection des solutions de chloral dont la dose ne dépasse guère 0 gr., 05 par kilogramme.

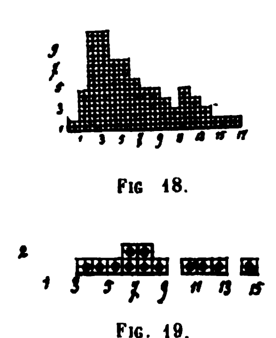


Fig 18.

Fig. 19.

Expérience. — Chien 10 k., à jeun, chloralosé. Canule dans le canal de Wirsung. Injection intra-veineuse de 5 cc filtratum d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans une solution neutre d'hydrate de chloral au 1/5.

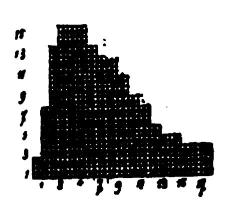
Sécrétion consécutive (fig. 18) : la 1re goutte tombe 40″ après l'injection.

Injection intra-veineuse de 5 cc d'une solution d'hydrate de chloral au 1/5.

Sécrétion consécutive (fig. 19) : la première goutte tombe 3′12″ après l'injection.

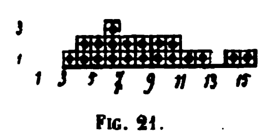
Il est facile de démontrer que la substance crinogène à laquelle le chloral donne naissance se forme non seulement *in vitro*, mais aussi *in vivo* : il suffit de comparer l'action de la simple solution de chloral à celle du contenu d'une anse duodéno-jéjunale isolée où l'on a injecté du chloral. L'effet sécrétoire de cette macération *in vivo* est même d'une façon générale plus intense que celui de l'extrait obtenu *in vitro*.

Expérience. — On isole sur une chienne de 18 k. 500, à jeun, chloralosée, une anse de duodéno-jéjunum entre deux ligatures et on la lave soigneusement à l'eau salée. On y injecte ensuite 10^{cc} d'une solution de chloral au $^1/_5$. Au bout de 35′ on retire le contenu de l'anse et on le filtre. On injecte dans la saphène d'un autre chien porteur d'une fistule pancréatique, 5 ^{cc} du filtratum dilué dans de l'eau salée.


FIG. 20.

Sécrétion consécutive (fig. 20) : la première goutte tombe 40″ après l'injection.

Une fois la sécrétion arrêtée, injection de 5 ^{cc} d'une solution de chloral au $^1/_5$.


FIG. 21.

Sécrétion consécutive (fig. 21) : la première goutte tombe 3 12″ après l'injection.

On peut retrouver enfin la crinine dans le sang : on obtient un résultat positif par l'injection de sang veineux d'une anse contenant une solution de chloral. Inutile de relater le protocole de l'expérience, il ne présente aucune particularité.

L'excès de chloral qui se trouve dans la macération obtenue *in vitro* ou *in vivo* peut être enlevé sans que l'extrait perde sa propriété sécrétoire : dans une macération filtrée et traitée ensuite par de la soude ou de la potasse, le chloral se dédouble en formiate alcalin et chloroforme ; si l'on sépare ce dernier par décantation et par chauffage, on obtient un liquide contenant encore la crinine.

Cette *chloralocrinine* n'est pas détruite par l'ébullition dans l'eau et paraît tout à fait comparable à la sécrétine. Son action sécrétoire est puissante et se manifeste même chez les animaux profondément anesthésiés.

A côté de cette action humorale, le chloral a aussi une action réflexe. WERTHEIMER l'a démontré au moyen d'expériences du même genre que celles qu'il avait faites pour établir l'action réflexe de l'essence de moutarde. Il a précisé les voies de ce réflexe, qui est de nature périphérique et a ses centres dans les ganglions intra-pancréatiques, cœliaques et mésentériques supérieurs, tout comme le réflexe acide. Je me suis assuré qu'il s'agit bien d'un réflexe dû au chloral lui-même et non à la chloralocrinine, en vérifiant que celle-ci, de même que la sécrétine, est incapable d'exciter les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale.

g. — *Mécanisme de l'action de l'alcool.*

Bien que l'alcool ait été à de multiples points de vue le sujet de nombreuses discussions physiologiques, peu de travaux ont encore été faits sur son action sur la sécrétion pancréatique et aucun à ma connaissance, sur l'analyse de cette action. Claude Bernard (1) a signalé une forte accélération de la sécrétion pancréatique à la suite de l'introduction dans l'estomac d'un chien, de 5 à 6 cc. d'alcool étendu de son volume d'eau et au contraire une inhibition si la dose d'alcool est trop élevée. Mais il a observé en même temps que si l'on tue l'animal au bout de quelques instants, on trouve l'estomac plein d'un liquide formé en grande partie de suc gastrique ; on ne peut dès lors affirmer que le renforcement de la sécrétion pancréatique soit dû à l'alcool lui-même ; il pourrait provenir tout aussi bien du passage dans l'intestin d'une certaine quantité de suc gastrique. La question se pose donc de savoir si l'alcool est vraiment un excitant du pancréas.

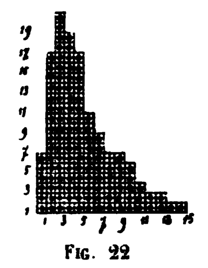
Dans ce but j'ai étudié les effets de l'injection d'alcool soit dans l'estomac, soit dans le duodénum, chez des animaux à pylore lié. De cette façon une excitation de la muqueuse duodéno-jéjunale par l'acide du suc gastrique ne pouvait plus intervenir et les effets observés ne peuvent être dûs qu'à l'action de l'alcool lui-même. Les résultats de ces expériences se sont montrés très inconstants, autant ceux de l'injection dans l'estomac, que dans le duodénum ; il était naturel de s'attendre à les voir varier suivant la quantité et la concentration de l'alcool employé, mais j'ai même obtenu des résultats contradictoires en injectant chez divers animaux et par une voie identique une même quantité d'alcool, à une concentration invariable. Il paraîtrait en conséquence difficile d'affirmer si, réellement, l'alcool est ou non un excitant de la sécrétion pancréatique et plus encore de vouloir étudier le mécanisme de son action. Admettons cependant qu'il peut être, quoique faiblement et d'une façon inconstante, un excitant du pancréas et examinons à quel mode d'action on peut rapporter l'effet sécrétoire quelquefois observé.

L'injection intra-veineuse d'alcool dilué ne provoque jamais de sécrétion, même dans le cas où l'injection dans le duodénum la fait apparaître ; l'alcool n'agit donc pas par absorption.

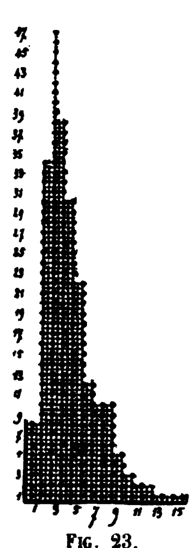
Quant à l'existence d'un mécanisme humoral, elle est extrêmement nette

(1) *Loc. cit.*

et très facile à démontrer. Il suffit de mettre à macérer la muqueuse intestinale dans l'alcool, de préférence dans l'alcool fort, et d'injecter quelques centimètres cubes du filtratum dilué dans un peu d'eau salée pour faire apparaître une puissante sécrétion pancréatique, et cela d'une façon constante.


Fig. 22

In vitro, la crinine paraît donc se former beaucoup mieux que *in vivo*. Si on introduit de l'alcool dans une anse intestinale isolée, et qu'au bout d'un certain temps on retire le contenu de cette anse pour l'injecter dans le sang d'un animal, on constate en effet qu'il ne s'est formé que très peu de crinine. De même si on recueille le sang veineux d'une anse renfermant de l'alcool, l'injection de ce sang est le plus souvent complètement inefficace sur le pancréas ou en tout cas produit une sécrétion très faible.


Fig. 23.

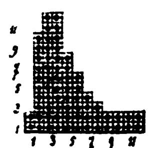
Expérience. — Je rapporte ici une expérience faite sur un chien dont le pancréas réagissait à l'injection de macération alcoolique d'une façon particulièrement remarquable. Il ne faudrait cependant pas la prendre pour type, la sécrétion étant en général moins intense.

Chien 18 k., chloralosé. Canule dans le canal de Wirsung.

Injection intra-veineuse de 4 cc. du filtratum d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans l'alcool à 95° (les 4 cc. sont dilués dans de l'eau salée).

Sécrétion consécutive (fig. 22) la 1re goutte tombe 32″ après l'injection. Nouvelle injection de 10 cc. Sécrétion consécutive (fig. 23) : la première goutte tombe 29″ après l'injection.

Expérience.— Chien 8 k, chloralosé; canule dans le canal de Wirsung. On isole une anse de duodéno-jéjunum entre 2 ligatures et on injecte de l'alcool à 50 %. Au bout de 30′ on retire le contenu, on le filtre et on l'injecte dilué dans de l'eau salée au même animal : aucune sécrétion.


Fig. 24.

Injection témoin de 5 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale.

Sécrétion consécutive (fig. 24) : la 1re goutte tombe 45″ après l'injection.

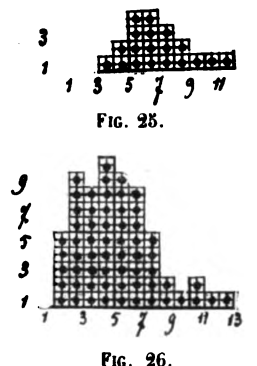


FIG. 25.

FIG. 26.

Expérience. — Chien 18 k. chloralosé. On isole une anse de jéjunum pour en recueillir le sang veineux. On y injecte de l'alcool à 50° et on recueille le sang. Au bout de 30′ on injecte le sang qui s'en est écoulé à un chien de 7 k. ayant une fistule du canal de WIRSUNG.

Sécrétion consécutive (fig. 25) : la 1re goutte tombe au bout de 3′30″.

Injection témoin au même animal de 5 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale.

Sécrétion consécutive (fig. 26) : la 1re goutte tombe 1′ après l'injection.

Les muqueuses de duodénum et de jéjunum ne sont pas les seules qui, mises à macérer dans l'alcool, fournissent une crinine. Un extrait alcoolique de muqueuse gastrique, iléale, ou rectale est de même actif sur la sécrétion pancréatique, mais l'effet est beaucoup moins prononcé que celui de l'extrait duodéno-jéjunal. La substance crinogène qui se forme sous l'influence de l'alcool ne présente donc pas de spécificité dans son lieu d'origine, contrairement à la sécrétine et à la sapocrinine.

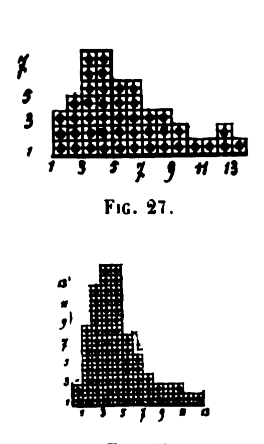


FIG. 27.

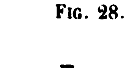
FIG. 28.

Expérience. — Chien 13 k.; chloralosé; canule dans le canal de WIRSUNG. Injection intra-veineuse de 10 cc. d'extrait de muqueuse gastrique dans l'alcool à 95° (dilué dans l'eau salée).

Sécrétion consécutive (fig. 27) : la 1re goutte tombe 1′4″ après l'injection.

Injection comparative de 10 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale.

Sécrétion consécutive (fig. 28) : la 1re goutte tombe 47″ après l'injection.



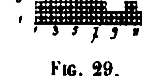


FIG. 29.

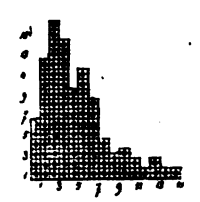
Expérience. — Chien 11 k., chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG.

Injection intra-veineuse de 10 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse d'iléon.

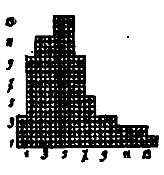
Sécrétion consécutive (fig. 29) : la 1re goutte tombe 1′15″ après l'injection.

Injection comparative de 10 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale.

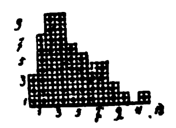
Sécrétion consécutive (fig. 30) : la 1re goutte tombe 25″ après l'injection.


FIG. 30.

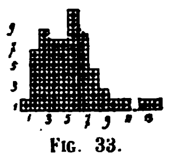
La substance active de l'extrait alcoolique est-elle distincte des crinines que nous avons appris à connaître jusqu'ici ? Le procédé de la double extraction que j'avais appliqué pour la différenciation de la sécrétine d'avec la sapocrinine m'a permis de voir que cette substance n'est pas la sécrétine; d'autre part elle n'est pas supprimée de ses solutions par le sous-acétate de plomb, ni par un précipité de savon de chaux, ce qui la distingue de la sapocrinine.


FIG. 31.

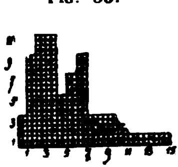
Expérience. — On extrait une muqueuse d'intestin grêle à l'appareil SOXHLET pendant 48 h. et on conserve le dernier alcool d'extraction pour s'assurer que l'épuisement a été complet. On traite alors le résidu sec par la solution habituelle d'acide chlorhydrique qu'on laisse agir 24 h. en agitant de temps à autre. On obtient ainsi un extrait acide, qui injecté à un chien de 9 k., provoque une sécrétion pancréatique très nette et dont le diagramme est représenté dans la figure 31.


FIG. 32.

Expérience. — Extraction inverse de la précédente, d'abord par l'acide, puis par l'alcool : une muqueuse intestinale est traitée successivement par plusieurs solutions à 0,5 °/₀ d'acide chlorhydrique, jusqu'au moment où son extrait acide se montre parfaitement inactif sur le pancréas. On met alors le résidu bien lavé à macérer dans l'alcool à 95° pendant 24 h. en agitant de temps en temps. On filtre et l'injection du filtratum à un chien de 7 k. amène la sécrétion pancréatique (fig. 32).


FIG. 33.

Expérience —Chien de 11 k., chloralosé. Fistule du canal de WIRSUNG. Injection de 10 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale traité par le sous-acétate de plomb et filtré (l'excès de Pb a été enlevé par H^2S).


FIG. 34.

Sécrétion consécutive (fig. 33) : la 1re goutte tombe 50″ après l'injection.

Injection comparative de 10 cc. d'extrait alcoolique de muqueuse duodéno-jéjunale. Sécrétion consécutive (fig. 34) : la 1re goutte tombe 39″ après l'injection.

Nous avons donc affaire ici à une substance ayant une existence propre, différente de la sécrétine et de la sapocrinine. Nous pouvons l'appeler *éthylocrinine.* L'effet sécrétoire de sa solution alcoolique n'est pas le seul; on constate en outre sous l'influence de son injection un abaissement très notable

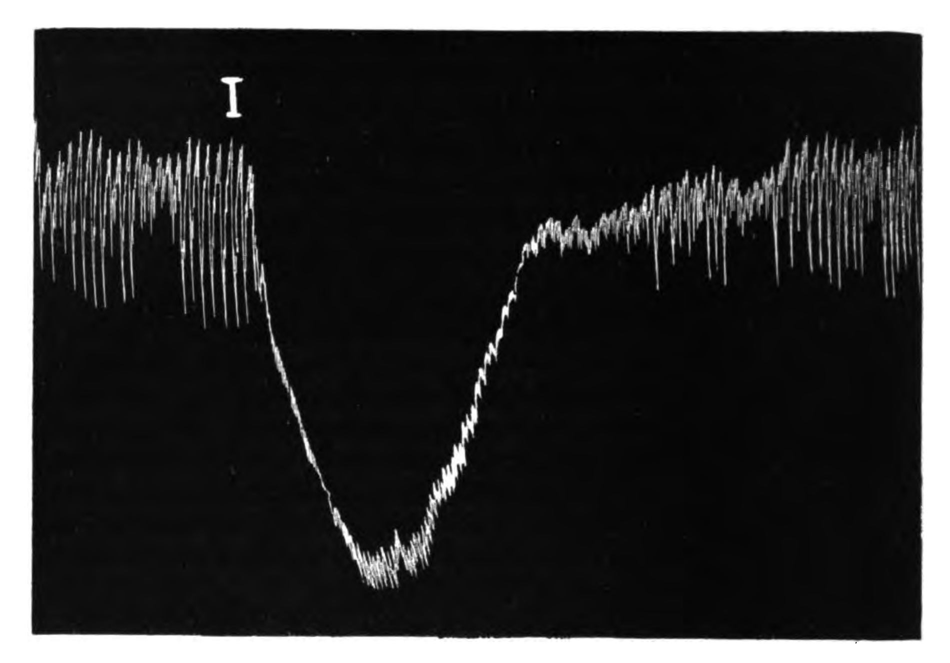


Fig. 35. — Chute de pression sanguine par injection (I) de solution alcoolique d'éthylocrinine.

de la pression sanguine (fig. 35), une accélération dans l'écoulement de la lymphe du canal thoracique et encore d'autres phénomènes très analogues à ceux qui suivent l'injection de sécrétine ou de sapocrinine. On peut obtenir l'éthylocrinine en solution aqueuse : il suffit pour cela d'évaporer dans le vide l'extrait alcoolique et de dissoudre le résidu dans l'eau. L'effet de l'injection de la solution filtrée est montré dans la figure 36.

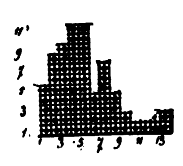


Fig. 36.

Expérience. — On a mis à évaporer dans le vide sulfurique un extrait alcoolique de muqueuse intestinale. Il reste un résidu jaune brun, d'apparence résineuse et de consistance un peu gluante. On le met à dissoudre dans de l'eau en agitant fortement, on filtre et on injecte une partie à un chien de 12 k., ayant une fistule pancréatique.

Sécrétion consécutive (fig. 36) : la première goutte tombe 1'3'' après l'injection.

Lorsqu'on a obtenu le résidu aqueux de l'extrait alcoolique, on peut, en lui faisant subir divers traitements, supprimer certaines de ses impuretés et arriver de cette façon à un extrait beaucoup moins complexe et tout aussi actif que le résidu dont on est parti. Je rapporte dans l'expérience qui suit une série de manipulations que j'ai entreprises dans ce but.

Expérience.—On fait un extrait alcoolique de muqueuse intestinale; on évapore le filtratum dans le vide sulfurique et on obtient un résidu qu'on traite par l'éther. Celui-ci en dissout une partie, qu'on filtre, et il reste une partie insoluble. On traite le filtratum par 10 volumes d'eau : il s'y produit ainsi un précipité blanc jaunâtre d'apparence graisseuse, qui, dissous dans l'alcool et injecté dans le sang, n'a pas d'action sur le pancréas : quant aux corps restant en solution dans l'eau éthérée, ils n'ont pas davantage d'action sécrétoire. On lave à l'éther le résidu qui reste sur le filtre et on le dissout dans l'alcool où il est totalement soluble. On ajoute de l'éther à cette solution alcoolique pour précipiter les sels biliaires qu'elle peut contenir et on l'abandonne plusieurs jours à elle-même pour permettre à ces sels biliaires de se séparer à l'état de « bile cristallisée de PLATTNER ». Si celle-ci s'est formée, on la sépare par filtration et on évapore le filtratum dans le vide. On obtient ainsi un résidu extrêmement peu volumineux par rapport à ce qu'il était primitivement. Le diagramme suivant (fig. 37) représente la sécrétion obtenue par l'injection de quelques milligrammes de ce résidu, très actif comme on le voit, à un chien de 10 k. Si l'éthylocrinine est cristallisable, peut-être pourrait-on en obtenir des cristaux en évaporant l'extrait final sur l'acide sulfurique et non dans le vide qui se prête mal aux cristallisations difficiles.

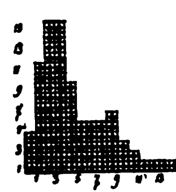


FIG. 37.

On peut encore préparer une solution d'éthylocrinine en opérant sur une muqueuse préalablement desséchée par l'alcool et réduite en poudre. Mais la dessication par l'alcool doit avoir été assez rapide pour qu'il ne se forme pas trop d'éthylocrinine, ce qui diminuerait l'activité de la muqueuse desséchée.

Ces propriétés de l'éthylocrinine présentent assez d'analogie avec celles de la sécrétine. La résistance à l'ébullition en milieu neutre, alcalin ou acide permet de conclure que cette substance n'est pas un ferment. Elle est soluble dans l'alcool éthéré, insoluble dans l'éther seul. Ce n'est pas une base xanthique, car elle n'est pas précipitée par l'azotate d'argent ammoniacal. Voici par exemple une expérience dans laquelle l'injection intra-veineuse d'éthylocrinine traitée par ce réactif a produit la sécrétion pancréatique habituelle.

Expérience. — Chien 14 k., chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG. On traite une solution d'éthylocrinine par de l'azotate d'argent ammoniacal jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de précipité. On filtre. On neutralise par HCl et on précipite l'excès d'argent par du NaCl. On filtre de nouveau et on injecte dans la saphène 10 cc. du filtratum dilué dans de l'eau salée.

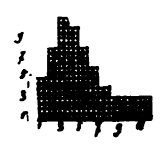
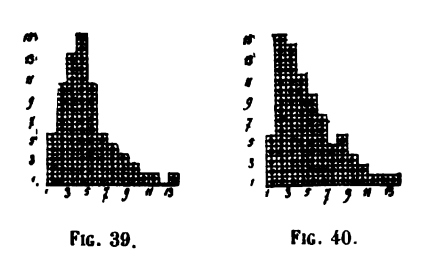


FIG. 38.

Sécrétion consécutive (fig. 38) : la première goutte tombe 1'30" après l'injection.


FIG. 39. FIG. 40.

Expérience. — Chien 14 k., chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG.

Injection de 10 cc. d'éthylocrinine.

Sécrétion consécutive (fig. 39) : la première goutte tombe 1'45" après l'injection.

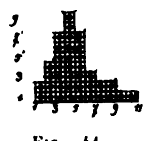
Injection de 10 cc. de la même éthylocrinine portée à l'ébullition.

Sécrétion consécutive (fig. 40) : la première goutte tombe 1'20" après l'injection.

Nous admettons à propos de l'éthylocrinine, de même que pour les autres substances crinogènes, la conception d'une *proéthylocrinine.* Celle-ci, comme les autres, résiste à l'eau bouillante.

Au point de vue du mécanisme de son action, l'éthylocrinine offre les plus grandes ressemblances avec la sécrétine et la sapocrinine. Son action est de nature sécrétoire, et non vaso-motrice, lymphagogue ou excrétoire. Elle n'est pas vaso-motrice car on peut arriver à supprimer l'effet vaso-moteur en conservant l'effet sécrétoire ; elle ne résulte pas d'une augmentation de la lymphe, celle-ci étant trop faible pour pouvoir amener une sécrétion aussi puissante que celle qui succède à l'injection d'éthylocrinine ; on ne peut soutenir enfin que ce soit une action d'excrétion, si l'on songe au temps pendant lequel elle se maintient.

Cette action sécrétoire n'est pas une action à distance, elle s'exerce dans le pancréas lui-même. Ce qui le prouve, c'est d'abord la comparaison des résultats différents suivant le lieu de l'injection dans le sang. Plus l'injection est faite près du pancréas, plus l'intensité de l'action sécrétoire est grande. Les deux diagrammes qui suivent donnent une idée exacte de ce fait.

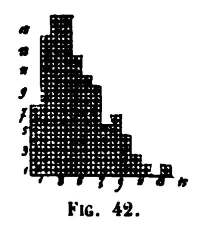

FIG. 41.

Expérience. — Chien 12 k. chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG. Injection dans la saphène de 5 cc. d'éthylocrinine en solution aqueuse.

Sécrétion consécutive (fig. 41) : la 1re goutte tombe 1' 50" après l'injection.

Même injection dans une artère du pancréas.

Sécrétion consécutive (fig. 42) : la 1re goutte tombe 38" après l'injection.


FIG. 42.

Une autre preuve de l'action directe de l'éthylocrinine sur le pancréas, c'est la persistance de l'effet sécrétoire après l'énervation de cet organe.

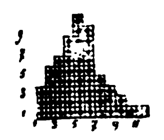


FIG. 43.

Expérience. — Chien 15 k. chloralosé. Canule dans le canal de WIRSUNG. Énervation extrinsèque totale du pancréas comme d'habitude.

Injection dans la saphène de 10 cc. d'éthylocrinine.

Sécrétion consécutive (fig. 43) : la 1re goutte tombe 1′ 22″ après l'injection.

Une nouvelle injection dans l'artère pancréatique duodénale donne une sécrétion plus marquée encore.

Il resterait maintenant à savoir si l'alcool agit sur le pancréas non seulement par action humorale, mais aussi par réflexe. Comme les résultats de l'injection d'alcool dans le duodénum sont extrêmement inconstants, je n'ai pu jusqu'à présent arriver à réaliser une expérience décisive à ce sujet. Je n'essayerai donc pas de trancher la question; il y aurait cependant peut-être quelque probabilité en faveur de l'existence du seul mécanisme humoral, si l'on songe à l'intensité de son action. Quoiqu'il en soit, l'action humorale est bien démontrée par les expériences de macération *in vitro* et il y a tout lieu de penser qu'une telle action doit intervenir à l'état physiologique pour expliquer l'effet sécrétoire produit parfois par l'injection d'alcool dans le duodénum.

B. — EXCITANTS DU FOIE.

J'étudierai pour le foie l'action de l'acide, des graisses, de la peptone, des matières extractives de la viande, du chloral et de la bile.

a. — *Mécanisme de l'action de l'acide.*

L'action excitante des acides sur l'écoulement de la bile n'est point d'acquisition récente. CLAUDE BERNARD (1) le premier observa que si l'on met une goutte d'acide à l'embouchure du cholédoque, on voit immédiatement un flot de bile lancé dans l'intestin. KÜTHE (2), quelques années plus tard signale le même fait. Après lui, RUTHERFORD (3) indique à nouveau l'action cholagogue des injections acides dans le duodénum.

BRUNO (4) contrairement à ces divers auteurs, trouve que l'acide n'est pas un excitant de l'écoulement biliaire, mais ce résultat divergent s'explique

(1) CL. BERNARD. *Leçons de physiol. expérim*, 1856, 429.

(2) KÜTHE. Stud. d. phys. Instit. zu Amsterdam, 1861.

(3) RUTHERFORD. Transact. of the roy. Soc. of Edinburgh, 1880, XXIX, 191.

(4) BRUNO. Arch. des sc. biol. St-Pét., 1899, VII, 87. — Th. inaug. St-Pétersbourg, 1898.

sans doute par une différence dans les méthodes d'étude : BRUNO se servait pour ses expériences d'un chien porteur d'une fistule biliaire faite d'après le procédé de PAWLOW, c'est-à-dire par abouchement à la paroi abdominale d'un petit lambeau de muqueuse entourant l'orifice du canal cholédoque; or un défaut de cette méthode n'est-il pas de supprimer une partie des connexions nerveuses du sphincter d'ODDI, et, dans ces conditions, ne s'explique-t-on pas très bien qu'un écoulement de la bile qui aurait besoin, pour manifester son action, de l'intégrité des voies nerveuses du foie, reste parfaitement inefficace?

De quelque façon que l'on puisse interpréter le résultat négatif de BRUNO, l'action excitante de l'acide sur le foie n'est pas à mettre en doute et récemment divers auteurs ont encore attiré l'attention sur elle. Vers la fin de l'année dernière, FALLOISE (¹) publie certaines expériences où l'injection d'acide chlorhydrique dans le duodénum a augmenté du double la sécrétion biliaire; enfin cette année même, à la Société de Biologie, WERTHEIMER (²) communique des résultats semblables obtenus par CH. DUBOIS dans son laboratoire, il y a quelques années, et ENRIQUEZ et HALLION (³) rapportent les mêmes faits.

Dans l'accélération de l'écoulement de la bile par introduction d'acide dans l'intestin, l'intervention d'un mécanisme humoral est certaine. V. HENRI et P. PORTIER (⁴) et surtout BAYLISS et STARLING (⁵) ont fait connaître l'action excitante de la macération acide de duodéno-jéjunum sur la sécrétion biliaire. Cette action est constante, des plus nettes et facile à vérifier. J'ai observé qu'elle a son équivalent à l'état physiologique; l'injection de sang veineux d'une anse intestinale contenant de l'acide permet de s'en rendre compte.

Expérience. — Chien 13 k. chloralosé. On isole une anse de duodéno-jejunum, on y introduit une solution d'HCl. à 0,5 °/₀ et on recueille le sang veineux de l'anse comme d'habitude. Injection du sang qui s'est écoulé pendant 30′ (environ 100 cc.) à un chien de 7 k. ayant une canule dans le cholédoque et le canal cystique lié. L'écoulement de la bile est augmenté du double (fig. 44).

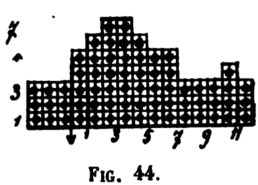


FIG. 44.

(¹) Loc. cit.

(²) E. WERTHEIMER. *De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire.* (*D'après les expériences de* M. CH. DUBOIS). C. R Soc. Biol., 1903, LV, 286-287.

(³) ENRIQUEZ et HALLION. *Réflexe acide de Pawlow et sécrétine : mécanisme humoral commun.* C. R. Soc. Biol., 1903, LV, 233-234.

(⁴) V. HENRI et P. PORTIER *Action de la sécrétine sur la sécrétion de la bile.* C. R. Soc. Biol., 1902, LIV, 620-622.

(⁵) W. M. BAYLISS et E. H. STARLING. *The mechanism of pancreatic secretion.* J. of Physiol., XXVIII, 1902, 348.

Mais cette action humorale est-elle due à la même sécrétine qui agit sur le pancréas ou à une crinine spéciale au foie? C'est là pour le moment une question non résolue et qui ne m'a donné aucun résultat. C'est en vain que j'ai essayé de traiter la macération acide de muqueuse duodéno-jéjunale par divers réactifs dans le but de dissocier ses deux effets sécrétoires, d'en laisser persister un alors que l'autre serait supprimé.

Quoiqu'il en soit. qu'il s'agisse de l'oxycrinine pancréatique ou d'une substance crinogène à effet spécifique sur le foie, si l'on analyse le mode d'action de la crinine biliaire, on arrive à conclure qu'il paraît le même que celui de la sécrétine sur le pancréas. Les mêmes raisons qui nous ont fait voir dans l'action de la sécrétine sur le pancréas un processus sécrétoire et non excrétoire ou autre, s'appliquent naturellement au cas présent; il est cependant utile, pour réfuter d'une façon certaine la possibilité d'un mécanisme d'excrétion, de s'appuyer sur quelque expérience directe : le simple argument théorique donné à propos de la sécrétion pancréatique pourrait être regardé ici comme insuffisant, si l'on considère l'énorme développement des voies d'excrétion de la bile. Pour démontrer que l'action de la sécrétine sur le foie, n'est pas une action d'excrétion. j'ai comparé l'intensité de l'accélération biliaire qu'elle amène avant et après la ligature du canal cystique, c'est-à-dire avant et après la suppression du principal organe d'excrétion de la bile. J'ai constaté ainsi que l'effet de l'injection de sécrétine est plus marqué après l'exclusion de la vésicule biliaire; il devrait en être le contraire s'il s'agissait d'une action d'excrétion. Le renforcement de l'effet de l'injection de sécrétine à la suite de la ligature du canal cystique vient de ce que la bile *sécrétée* ne peut s'accumuler dans la vésicule et est ainsi forcée de s'écouler en totalité au dehors. L'action de la crinine biliaire est donc une action sécrétoire.

Expérience. — Chien 12 k., chloralosé. Canule dans le cholédoque. Il s'écoule en moyenne 2 gouttes par minute.

Injection intra-veineuse de 5 cc. de sécrétine. La figure 45 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

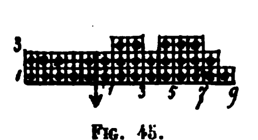


FIG. 45.

La sécrétion étant revenue à son allure primitive, ligature du canal cystique. La simple ligature du canal cystique a semblé activer l'écoulement de la bile : il tombe en moyenne 3 à 4 gouttes par minute.

Même injection que précédemment. La figure 46 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

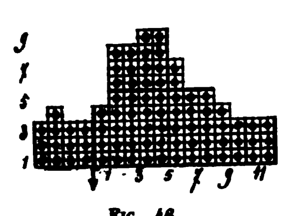


FIG. 46.

Au sujet du lieu de l'action de l'oxycrinine sur le foie, j'ai été amené à penser qu'il se trouve dans le foie lui-même et que la sécrétion provoquée par cette substance peut se produire après la destruction des connexions de l'organe avec les centres nerveux extra-hépatiques. Cette opinion est fondée sur le fait que plus l'injection de sécrétine est faite près du foie, plus l'augmentation de la sécrétion biliaire est considérable.

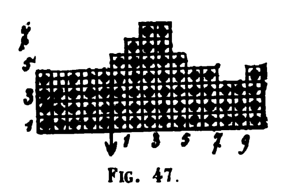


Fig. 47.

Expérience. — Chien 14 k., chloralosé. Canule dans le canal cholédoque. Ligature du canal cystique. Il s'écoule environ 4 gouttes de bile par minute.

Injection de 5 cc. d'oxycrinine dans la saphène. La figure 47 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

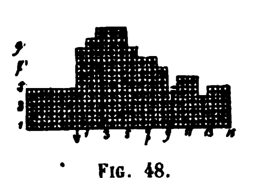


Fig. 48.

Même injection dans une branche de la veine porte. La figure 48 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

Même injection dans une branche de l'artère hépatique. La figure 49 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

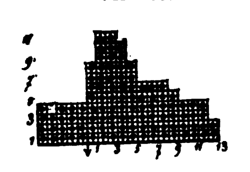


Fig. 49.

Ainsi, à tous les points de vue, la macération acide de muqueuse duodéno-jéjunale se comporte de la même façon vis-à-vis du foie et vis-à-vis du pancréas. L'inefficacité sur le foie des macérations acides d'iléon ou d'estomac ou des injections acides dans les parties inférieures de l'intestin grêle ou de l'estomac rend l'analogie des deux processus humoraux plus complète encore.

L'acide du suc gastrique, n'est pas le seul qui soit capable d'exciter la sécrétion biliaire : SO^4H^2, AzO^3H, CH^3-COOH, COOH-COOH, et d'autres acides encore introduits dans le duodénum à une faible concentration, se sont montrés doués vis-à-vis du foie, de la même propriété que l'acide chlorhydrique ; de même les macérations de muqueuse duodéno-jéjunale faites avec ces acides ont manifesté une action stimulante sur la sécrétion biliaire.

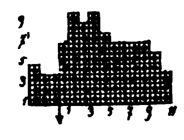


Fig. 50.

Expérience. — Chien 11 k., chloralosé. Canule dans le cholédoque, ligature du canal cystique. La fig. 50 représente l'accélération sécrétoire consécutive à l'injection de 7 cc. d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans SO^4H^2 à 5 ‰.

Expérience. — Chien 17 k., chloralosé. Canule dans le cholédoque, ligature du canal cystique. On isole une anse jéjunale entre deux ligatures, on la lave à l'eau salée et l'on y injecte 20 cc. d'une solution d'AzO^3H à 3 ‰.

La figure 51 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

FIG. 51.

Le mécanisme que nous venons d'analyser n'est pas le seul qui intervienne dans l'action de l'injection intra-duodénale d'acide sur la sécrétion biliaire : il s'y ajoute une action réflexe semblable à celle que nous avons vu se produire pour le pancréas.

Pour prouver l'existence de ce réflexe j'ai employé la même méthode qui m'a servi pour la sécrétion pancréatique. Ayant constaté que l'injection d'acide dans le jéjunum, produit sur le foie le même effet que celle dans le duodénum, j'ai introduit une solution d'acide chlorhydrique à 0,6 % dans une anse jéjunale isolée entre deux ligatures et dont je détournais le sang veineux et la lymphe (ligature de ses lymphatiques), afin d'empêcher la crinine ainsi formée de passer dans la circulation générale : l'acide produisait alors sur la sécrétion biliaire son effet habituel. Pour être bien sûr que le point de départ de ce réflexe résidait dans une excitation des terminaisons nerveuses intestinales par l'*acide lui-même*, j'ai refait pour le foie l'expérience que j'avais faite à ce sujet pour le pancréas : l'irrigation d'une anse intestinale à circulation isolée de celle du reste du corps avec du sang contenant de la sécrétine neutralisée, m'a montré que celle-ci est incapable d'exciter les terminaisons sensibles de l'anse.

Une action réflexe de l'acide vis-à-vis de la sécrétion biliaire me paraît ainsi bien démontrée. Quelles sont alors les voies de ce réflexe ? Après l'extirpation de la moelle à partir de la 7e ou 8e dorsale (suivie d'une abondante injection d'eau salée), combinée à la section des cordons thoraciques du sympathique, des vagues et du phrénique droit, on peut encore le provoquer. C'est donc un réflexe périphérique, tout à fait analogue au réflexe acide jéjunal de la sécrétion pancréatique. L'anse intestinale étant fortement liée aux deux bouts, l'influx centripète ne peut gagner le foie par les plexus de la paroi de l'intestin, mais doit suivre les filets nerveux mésentériques pour se réfléchir au niveau des centres ganglionnaires des plexus mésentérique supérieur, cæliaque et hépatique, ou peut-être même directement au niveau des ganglions intra-hépatiques sans faire étape dans ceux des autres plexus. Quant à l'influx centrifuge, il peut se propager par l'intermédiaire de fibres

de diverse nature: fibres motrices des muscles lisses des canaux biliaires, fibres vaso-motrices, ou fibres excito-sécrétoires ; en d'autres termes il est possible de concevoir au sujet de l'effet du réflexe acide trois interprétations différentes : une action 1° d'excrétion ; 2° vaso-motrice ; 3° sécrétoire vraie.

Il serait assez naturel de songer à trouver dans les ganglions des parois de l'arbre biliaire les centres d'un réflexe d'excrétion. Mais un réflexe de telle nature n'existe pas, car on peut vérifier que l'injection intra-jéjunale d'acide n'a aucun effet sur les contractions du cholédoque et de la vésicule.

Sommes-nous alors en présence d'un réflexe vaso-moteur ? L'étroit parallélisme bien connu entre les modifications de la vascularisation du foie et celles de la sécrétion biliaire, l'absence de troubles dans les fonctions sécrétoires hépatiques après l'énervation du foie signalée par P. Picard (1) et par Kaufmann (2), le manque d'expériences montrant l'influence *directe* du système nerveux sur la cellule hépatique, constitueraient autant de fortes présomptions en faveur d'un tel mécanisme. Je ne crois point cependant que ce dernier intervienne, car à la suite de l'introduction d'acide dans une anse intestinale à circulation isolée de la circulation générale, je n'ai pu constater aucune modification circulatoire révélant une action vaso-motrice sur le foie, ou même, en enregistrant le volume de cet organe, aucun changement appréciable.

Il semble dès lors que la voie centrifuge du réflexe soit constituée par des fibres excito-sécrétoires. Rien ne s'oppose à cette conclusion, car si, jusqu'à présent, aucune expérience que je sache n'a démontré une action directe du système nerveux sur la cellule hépatique au point de vue de sa fonction biliaire, il n'en est pas de même au point de vue de sa fonction glycogénique : l'existence de nerfs glyco-sécréteurs a reçu un commencement de preuve à la suite de certaines recherches de Cl. Bernard et a été définitivement établie par les expériences de Hédon (3), de Morat et Dufourt (4) et

(1) P. Picard. *Expériences pour servir à l'histoire physiologique du foie.* C. R. Soc. Biol., 1879, XXXI, 115-117.

(2) M. Kaufmann. *Nouvelles recherches sur le mode d'action du système nerveux dans la production de l'hypoglycémie.* Arch. de Physiol. 1895, VII, 287-300.

(3) E. Hédon. *Influence de la piqûre du plancher du quatrième ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas* . Arch. de Physiol., 1894, VI, 269-282.

(4) Morat et Dufourt. *Les nerfs glyco-sécréteurs.* Arch. de Physiol., 1894, VI, 371-386.

de KAUFMANN [1]. Les études histologiques sur les terminaisons des nerfs du foie confirment d'ailleurs pleinement ces assertions : sans s'accorder avec MACALLUM jusqu'à reconnaître autour du noyau de la cellule hépatique les terminaisons en bouton de fibrilles nerveuses, la plupart des auteurs admettent aujourd'hui avec BERKLEY l'existence de terminaisons renflées appliquées contre les parois de la cellule. Rien d'étonnant alors à ce que la même cellule, soumise à une action nerveuse lorsqu'elle exerce sa fonction glycogénique, subisse une influence semblable lorsqu'elle exerce sa fonction biliaire.

L'augmentation du flux de bile consécutive à l'introduction d'acide dans l'intestin me semble donc résulter partiellement d'une action humorale, et partiellement d'un réflexe qui aurait pour voies centripètes les nerfs mésentériques ; pour centres les plexus mésentérique supérieur, cœliaque et hépatique, ou simplement les ganglions intra-hépatiques ; et pour voies centrifuges des fibres excito-sécrétoires vraies : réflexe sécrétoire, et non excrétoire ou vaso-moteur.

V. — *Mécanisme de l'action des graisses.*

Les graisses sont-elles un excitant de la sécrétion biliaire ? On peut se poser la question, car les recherches de divers auteurs à ce sujet n'ont pas toutes donné des résultats concordants. D'après une vieille observation de BIDDER et SCHMIDT, des animaux nourris exclusivement avec des graisses ne fourniraient que très peu de bile ; ils en sécréteraient même moins dans ce cas que lorsqu'on les soumet au jeûne complet. La plupart des auteurs s'étaient depuis lors rangés à cette manière de voir, en particulier PRÉVOST et BINET, [2], THOMAS [3] ; mais à la suite des publications de certains médecins américains sur les effets thérapeutiques des huiles dans la colique hépatique, cette question a été remise à l'étude et ROSENBERG a conclu de ses recherches que l'huile est un puissant cholalogue : ainsi s'expliquerait son action bienfaisante dans la lithiase biliaire. DOYON et DUFOURT [4] ont

(1) M. KAUFMANN. *Mode d'action du système nerveux dans la production de l'hyperglycémie.* Arch. de Physiol., 1895, VII, 266-279.

(2) Revue méd. de la Suisse romande, 20 mai 1888.

(3) THOMAS. *Ueber die Abhängigkeit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung.* Dis. inaug., Strassb., 1890.

(4) DOYON et DUFOURT. *Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Influence de quelques médicaments sur la quantité de la bile et de ses principes constituants.* Arch. de Physiol., 1897, IX, 562-575.



critiqué les expériences de cet auteur en faisant remarquer que les chiens dont il se servait étaient à jeun depuis au moins 24 heures et que la faible sécrétion biliaire qu'ils présentaient alors devait être augmentée par l'ingestion de n'importe quel aliment aussi bien que par celle de graisse. La même objection serait applicable aux expériences de Barberá (1) qui, sur des chiens soumis au jeûne, a constaté que l'administration des graisses augmente très notablement la bile. Mais elle semble peu fondée : si pour montrer l'effet de l'ingestion d'huile, il est nécessaire de se servir d'animaux à jeun, cet effet n'en existe pas moins et l'on peut dire que les graisses sont un excitant de la sécrétion biliaire.

Les expériences de Bruno confirment d'ailleurs cette assertion : l'arrivée de graisses dans le duodénum a pour conséquence une augmentation de l'écoulement biliaire. Les corps gras restent cependant un excitant assez faible de la bile, puisque leur action, pour être bien évidente, doit se produire chez les animaux à jeun, dont le foie ne soit soumis à aucune excitation venue d'un autre aliment.

Leur mode d'action ne relève pas de leur absorption. Barberá a déjà remarqué qu'ils n'agissent plus sur le foie si on les injecte dans le rectum ; je n'ai pas eu d'autre résultat en les introduisant dans l'iléon ou directement dans le sang sous forme d'émulsion. De même l'injection intra-iléale, rectale ou vasculaire de leurs produits de dédoublement n'augmente pas la sécrétion biliaire.

Il n'intervient pas davantage de mécanisme humoral : les graisses sont incapables de former une crinine pour le foie ; une telle substance n'est décelable ni par les expériences *in vitro* ni par les expériences *in vivo* qui nous ont servi à mettre en évidence la formation des autres crinines.

L'action des graisses sur le foie ne peut donc être que réflexe. Elle se produit très progressivement et surtout est précédée d'une période latente très considérable, comme on peut le voir dans l'expérience que je rapporte ici.

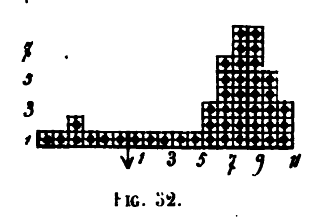


Fig. 52.

Expérience.—Chien 25 k., à jeun depuis 48 heures. 24 heures avant l'expérience on a placé une canule dans le canal cholédoque et lié le canal cystique. Il tombe en moyenne une goutte de bile par minute.

Injection intra-duodénale de 10 c.c. d'huile.

La figure 52 représente l'accélération biliaire consécutive.

(1) A. G. Barberá. *L'élimination de la bile dans le jeûne et après différents genres d'alimentation.* Arch. ital. Biol., 1895, XXIII, 165-172.

On pourrait s'étonner du long retard qui précède l'apparition de l'effet de l'injection de graisse ; il est peut-être explicable par ce fait que les corps gras, en raison de leur état physique, ne peuvent arriver au contact des terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale qu'après un temps bien plus long que les autres corps en solution aqueuse. D'ailleurs nous connaissons des exemples où la réaction consécutive à une excitation nerveuse se manifeste avec une période latente beaucoup plus accentuée encore : il suffit de rappeler que lorsqu'on veut montrer l'action sécrétoire du vague sur l'estomac suivant les méthodes de Pawlow et de Uschakoff, on constate un temps perdu pouvant durer " de 15' à 1 heure „. Pawlow explique ce retard surtout par la mise en jeu simultanée des influences excitatrices et inhibitrices du vague ; or il n'est pas impossible que dans le cas de l'excitation des terminaisons nerveuses intestinales par la graisse, il y ait aussi à la fois intervention de fibres inhibitrices et sécrétoires ; ce fait serait peut-être en relation avec l'inconstance assez grande des résultats fournis par les injections intra-duodénales de graisse et à rapprocher de l'action inhibitrice de la graisse sur l'estomac.

c. — *Mécanisme de l'action de la peptone.*

Asher et Barbéra, en injectant des peptones dans les veines d'un chien à fistule biliaire permanente ont observé une augmentation considérable de la bile et ont interprété ce phénomène en disant qu'il s'agissait d'une action excito-sécrétoire sur le foie. Doyon (1) a confirmé le même fait, mais il a montré qu'il n'y avait pas là une action sécrétoire, mais bien excrétoire. En enregistrant les mouvements de la vésicule, il a vu qu'elle se contractait énergiquement sous l'influence de l'injection intra-veineuse de peptone, alors que la sécrétion biliaire subissait au contraire, une diminution très marquée. La peptone exerce donc sur le foie une action excito-excrétoire et non excito-sécrétoire.

Elle n'agit pas seulement par injection intra-veineuse, mais aussi à la suite de son introduction dans le duodénum, ainsi qu'il résulte des travaux de Bruno. Dans ce dernier cas le mécanisme de son action ne peut pas se réduire à un phénomène d'absorption amenant un effet excrétoire, puisqu'on sait que les peptones ne passent pas en nature dans le sang. Il y a donc lieu d'étudier

(1) Doyon. *Action de la peptone sur la sécrétion et l'excrétion de la bile.* C. R. Soc. Biol., 1903, LV, 314-315.



séparément le mode d'action de l'injection dans le duodénum et celui de l'injection intra-veineuse.

Ce dernier mode d'action est nettement démontré de nature excrétoire par le travail de Doyon. Précisons seulement de quelle façon la peptone injectée dans le sang va agir sur l'excrétion biliaire. Ce n'est pas par l'intermédiaire du système nerveux central, ni même des ganglions abdominaux extra-hépatiques : on peut en effet constater l'action excrétoire de la peptone sur la vésicule biliaire séparée du corps ; quelques gouttes d'une solution de peptone de Witte à 1 °/o appliquées directement sur la vésicule excisée y provoquent des contractions témoignant d'une action locale de la peptone sur les voies biliaires. Mais on ne peut pousser plus loin l'analyse de cette action et il devient impossible de dire si elle résulte d'une action directe sur les muscles, bases des voies d'excrétion, ou d'un réflexe local ayant son centre dans les ganglions des parois de l'arbre biliaire.

Quant au mode d'action de la peptone injectée dans le duodénum, nous savons qu'il ne peut s'expliquer par une absorption de cette substance en nature. Mais ne peut-on pas se demander s'il n'intervient pas une action par absorption de ses produits de dédoublement par la muqueuse intestinale? J'ai, pour vérifier cette hypothèse, examiné l'action sur le foie de l'injection intra-veineuse du sang de retour d'une anse de jéjunum contenant de la peptone : dans aucun cas je n'ai pu constater ainsi d'augmentation de l'écoulement biliaire.

Je me suis rendu compte en suivant la méthode habituelle qu'il n'intervient pas non plus de mécanisme humoral. L'effet de l'arrivée de la peptone dans les parties supérieures de l'intestin grêle doit dès lors résulter d'une action réflexe. Je rapporte ici une expérience montrant la persistance de cet effet dans des conditions où la possibilité de tout mécanisme humoral est supprimée.

Expérience. — Chien 16 k. 500, chloralosé. 24 heures avant l'expérience on a placé une canule dans le cholédoque et lié le canal cystique. Il s'écoule environ 4 gouttes de bile par minute. On isole une anse de jéjunum et on empêche le sang veineux de se déverser dans la circulation générale. Ligature du canal thoracique.

Injection dans l'anse de 30 cc. de peptone de Witte à 10 °/o.

La figure 58 représente l'accélération biliaire consécutive.

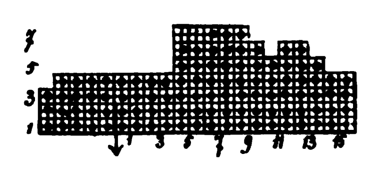


Fig. 53.

La conclusion n'est pas douteuse : la peptone injectée dans l'intestin agit sur le foie par voie réflexe ; ce réflexe est sécrétoire et non excrétoire, car l'effet est plus marqué après la ligature du canal cystique.

d. — *Mécanisme de l'action des matières extractives de la viande.*

C'est Bruno qui a montré l'action excitante exercée sur l'écoulement de la bile par les matières extractives de la viande et il l'a attribuée à un mécanisme réflexe.

Je ne m'arrêterai pas longtemps sur le mécanisme de cette action qui me parait le même que celui de l'effet de l'injection de peptone dans l'intestin, d'après les expériences que j'ai faites avec l'extrait de viande Liebig. L'injection de l'extrait dans le rectum ou dans le sang ne produit aucune accélération de la sécrétion biliaire, et d'autre part des macérations de muqueuses intestinale ou gastrique dans une solution de cet extrait ne donnent pas naissance à une crinine biliaire. On a aussi le même résultat négatif à la suite de l'injection intra-veineuse du sang de retour d'une anse jéjunale contenant une solution d'extrait Liebig.

L'hypothèse de Bruno qui n'avait été jusqu'à présent nullement vérifiée, se trouve donc ainsi démontrée : les matières extractives de la viande augmentent la sécrétion biliaire par action réflexe. De plus, c'est sur la sécrétion et non sur l'excrétion de la bile qu'elles agissent, leur effet devenant plus intense si on lie le canal cystique.

e. — *Mécanisme de l'action du chloral.*

Ch. Dubois [1] a trouvé que le chloral, injecté à la dose de 1 gr. dans le duodénum ou le jéjunum agit comme un puissant cholagogue et que son action se manifeste encore, quoique beaucoup plus faible, si on l'injecte dans le rectum ou par voie vasculaire.

Cet excitant est donc ici susceptible de mettre en jeu un mécanisme par absorption. L'expérience suivante montre l'accélération biliaire produite à la suite de son injection intra-veineuse.

Expérience. — Chien 13 k., chloralosé. Canule dans le canal cholédoque, ligature du canal cystique. Il s'écoule en moyenne 5 gouttes par minute.

Injection intra-veineuse de 1 gr. 5 de chloral.

[1] Wertheimer. *De l'action des acides et du chloral sur la sécrétion biliaire* (d'après les expériences de M. Ch. Dubois). C. R. Soc. Biol., 1903, LV, 286-287.

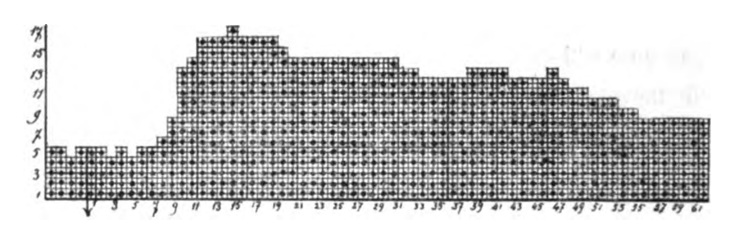


FIG. 54.

La figure 54 représente l'accélération biliaire consécutive. A remarquer le retard considérable qui précède l'augmentation de la sécrétion : celle-ci ne commence à se manifester que vers la 10e minute après l'injection.

Le chloral une fois absorbé va-t-il agir sur la sécrétion ou sur l'excrétion biliaire ? Je ne crois point que ce soit sur cette dernière, car son effet est renforcé par la ligature du canal cystique. Mais l'augmentation de la sécrétion résulte-t-elle d'une action vaso-motrice ou sécrétoire vraie ? L'action vaso-dilatatrice générale du chloral semblerait suffisante pour expliquer l'effet cholagogue de ce corps ; et le tracé du volume du foie que je présente ici (fig. 55), pour montrer l'hyperhémie dont cet organe est le siège à la suite

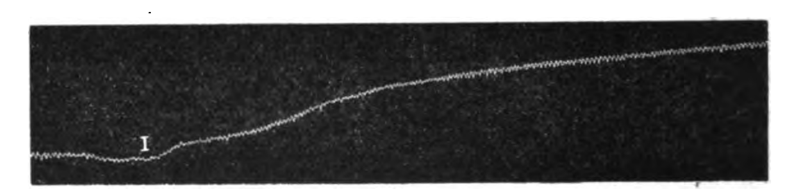


FIG. 55. — Chien de 17 kilogr. Volume du foie. En I, injection de 1 gr. 5 de chloral dans la saphène.

de l'injection de chloral, permettrait peut-être de rapporter l'effet de cette injection à une action vaso-motrice plutôt qu'à une action sécrétoire. Néanmoins cette conclusion ne peut être formulée d'une façon catégorique : rien ne prouve qu'à l'action vaso-motrice ne s'ajoute pas une action sécrétoire vraie.

Il y a donc dans le mécanisme de l'augmentation de sécrétion biliaire par introduction de chloral dans le duodéno-jéjunum autre chose qu'une action par absorption. DUBOIS a remarqué que si l'on n'injecte dans le duodénum qu'une dose faible de chloral, 0 gr. 25 par exemple, on observe encore l'effet cholagogue de cette substance, alors que la même quantité injectée dans le sang ne produit plus aucun effet : ainsi donc des doses de chloral trop faibles pour

être efficaces par voie veineuse agissent encore par voie duodénale, c'est-à-dire par un mécanisme qu'un phénomène d'absorption ne saurait expliquer. Ce qui montre bien en outre qu'il y a plus qu'une action par absorption, c'est que la sécrétion biliaire déjà augmentée par une injection intra-veineuse de chloral est fortement accrue encore par une injection consécutive de ce corps dans le duodénum. L'expérience suivante en est un exemple typique.

Expérience. — Chien 12 k., chloralosé. Canule dans le cholédoque. Ligature du canal cystique. Il s'écoule 2 à 3 gouttes par minute.

Injection de 1 gr. de chloral dans la saphène.

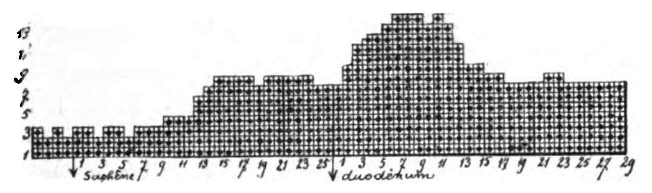


FIG. 56.

La figure 56 représente l'accélération sécrétoire consécutive. Lorsque la sécrétion a atteint son maximum, on injecte dans le duodénum 0 gr. 50 de chloral. Environ deux minutes après cette injection, il commence à se produire un renforcement de la sécrétion qui se maintient pendant une quinzaine de minutes.

On obtient le même résultat en remplaçant l'injection intra-duodénale par une injection dans les parties supérieures du jéjunum ; au contraire une injection dans l'iléon ou dans le rectum est incapable d'augmenter la sécrétion provoquée par une première injection intra-veineuse.

L'existence de cette nouvelle action à point de départ duodéno-jéjunal se laisse entrevoir déjà si l'on compare la rapidité de l'augmentation de sécrétion biliaire d'une part à la suite de l'injection de chloral dans les veines, d'autre part à la suite de son injection dans le duodéno-jéjunum. Comme nous l'avons remarqué dans une expérience précédente, l'accélération biliaire provoquée par l'introduction de chloral dans le sang ne se produit qu'après un temps perdu très long, d'un quart d'heure environ ; il en est tout autrement pour l'accélération consécutive à l'injection intra-duodénale qui apparaît déjà au bout d'une à deux minutes (fig. 57). On ne peut donc rapporter à une action par absorption la sécrétion observée pendant les 15 premières minutes à la suite de l'injection de chloral dans le duodénum.

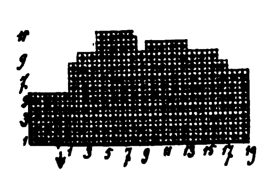


FIG. 57.

Cette sécrétion doit s'expliquer par un mécanisme humoral ou réflexe. Il y a effectivement intervention

d'une action humorale [1]. La même macération de muqueuse duodéno-jéjunale dont nous avons vu l'action sur la sécrétion pancréatique augmente aussi la sécrétion biliaire et de façon tout à fait comparable à l'effet de l'injection de chloral dans le duodénum. Le mode d'obtention *in vitro* ou *in vivo* de la chloralocrinine biliaire est le même que pour la chloralocrinine pancréatique et, comme celle-ci, la première est décelable dans le sang suivant le procédé habituel. L'action humorale commune du chloral sur le pancréas et sur le foie est-elle due à une même crinine ou à deux crinines différentes ayant seulement des propriétés analogues? Je n'ai pu trouver jusqu'à présent aucun caractère permettant de dire s'il s'agit ou non de deux substances distinctes.

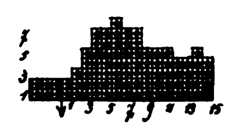


FIG. 58.

Expérience. — Chien 14 k., chloralosé. Canule dans le cholédoque, ligature du canal cystique. Il s'écoule deux gouttes par minute. Injection de 9 cc. du filtratum d'une macération de muqueuse duodéno-jéjunale dans une solution de 1/5.

La figure 58 représente l'accélération sécrétoire consécutive.

A côté de l'action humorale du chloral sur la sécrétion biliaire, paraît exister une action réflexe qu'on peut mettre en évidence par la méthode déjà employée pour certains autres excitants. Cette action semble cependant moins intense que l'action humorale.

Le mécanisme suivant lequel agit le chloral pour exciter la sécrétion biliaire est en somme complexe ; ce corps arrivant au contact de la muqueuse duodéno-jéjunale provoque une première sécrétion due surtout à la formation de crinine et partiellement à une action réflexe ; mais alors que cet effet sécrétoire commence à diminuer d'intensité par suite de la disparition de la crinine du sang ou de la fatigue des fibres nerveuses, le chloral absorbé dans l'intestin va agir lui-même directement sur le foie pour augmenter sa sécrétion et la prolonger longtemps encore, tant que l'absorption continuera à se faire.

(1) J'ai reçu du Dr A. FALLOISE, alors que la rédaction de ce travail était déjà terminée, un mémoire intitulé « *Contribution à l'étude de la sécrétion biliaire. Action du chloral* », où l'auteur arrive à cette même conclusion. Cependant pour démontrer la formation de la crinine *in vitro*, il prépare une macération de muqueuse dans du chloral et il la fait *bouillir*; or on sait d'après BAYLISS et STARLING (*Ueber den Mechanismus der sogenannten peripheren Reflexsecretion des Pankreas*, Centralbl. f. Physiol., XV, 1902, 683. — The mechanism of pancreatic secretion, Journ. of Physiol., XXVIII, 1902, 341) que la sécrétine est capable de prendre naissance par simple ébullition de la muqueuse duodéno-jéjunale dans l'eau.

f. — *Mécanisme de l'action de la bile.*

Il convient, avant de terminer une étude du mode d'action des excitants de la sécrétion biliaire, d'examiner de quelle nature est l'action cholagogue de la bile elle-même.

La théorie de la circulation entéro-hépatique de la bile ne sera pas discutée ici, on en a fait déjà la critique et nous savons sous quelle forme et dans quelle mesure on peut l'admettre : s'il est faux que la bile déversée dans l'intestin soit reprise par la veine porte et reportée sans variations qualitatives au foie, il est cependant démontré aujourd'hui que la restitution de la bile à la glande hépatique se fait partiellement et que notamment les produits de dislocation des acides biliaires sont en plus ou moins grande partie absorbés par l'intestin et rendus au foie. *A priori* déjà on a toute raison de présumer que ces produits de résorption ne doivent pas être inutilisés par le foie et que leur rôle pourrait être de renforcer la sécrétion de cet organe. Effectivement des expériences directes démontrent qu'il en est ainsi : sans rappeler celles qui expliquent l'action cholagogue de la bile par le passage même dans la bile des produits résorbés, voici une de mes expériences démontrant que ces produits, injectés artificiellement dans le sang, produisent le même effet que lorsqu'ils arrivent au foie à la suite de l'absorption intestinale : c'est l'augmentation de la sécrétion biliaire par injection intra-veineuse d'un mélange de glycocolle, de taurine et d'acide cholalique.

Expérience. — Chien 13 k., chloralosé. Canule dans le canal cholédoque. Ligature du canal cystique. Il s'écoule environ 4 gouttes de bile par minute.

Injection intra-veineuse d'un mélange de 0 gr. 50 de glycocolle, 0,50 de taurine et 0,50 d'acide cholalique dans l'eau salée physiologique.

La figure 59 représente l'accélération biliaire consécutive.

7
5
3
1
1 3 5 7 9 11 13

Fig. 59.

Nous voyons donc comment à l'état physiologique un processus d'absorption peut intervenir pour expliquer l'action cholagogue de la bile, action probablement directe sur la cellule glandulaire. Ce mécanisme me paraît être le seul. La bile s'est toujours montrée incapable de fournir avec la muqueuse intestinale une crinine, soit *in vitro*, soit *in vivo* : l'effet sécrétoire produit par l'injection intra-veineuse d'une macération de muqueuse dans de la bile, n'est pas plus intense que celui qu'amène l'injection de bile seule. D'autre part, une action réflexe ne semble pas avoir lieu, car l'injection de bile dans

une anse d'intestin isolée, mais dont on empêche le sang veineux de se déverser dans la circulation porte, m'a donné un résultat négatif.

C. — Excitants de l'estomac.

Pour l'estomac, les modes d'action des matières extractives de la viande et de l'alcool seront seuls analysés. Bien que le lait soit un excitant de la sécrétion stomacale, je ne m'en occuperai pas parce que c'est un aliment complexe et que son action est peu intense. Je laisserai de côté aussi l'étude de l'action excito-sécrétoire de l'eau, qui n'est que très faiblement marquée.

a. — *Mécanisme de l'action des matières extractives de la viande.*

Il existe, parmi les substances alimentaires, certains principes qui jouissent au plus haut degré du pouvoir d'exciter la sécrétion gastrique. Ils peuvent augmenter la quantité de pepsine ou la quantité de suc sécrété ; dans le premier cas ce sont les *peptogènes* de Schiff, dans le second les *succagogues* de Pawlow. Mais une même substance peut être à la fois peptogène et succagogue, ainsi que l'a établi Mme Potapoff (1) : c'est notamment le cas des matières extractives de la viande représentées par l'extrait de Liebig. Nous allons examiner tour à tour le mécanisme de l'action succegogue de cet extrait et celui de son action peptogène.

1° *Mécanisme de l'action succagogue :*

Lobassoff (2) a pu introduire dans le rectum des quantités d'extrait de viande supérieures à celles qui, dans l'estomac, suffisent à provoquer la sécrétion et a même constaté la disparition dans la cavité rectale des principes de l'extrait de viande, sans observer aucune sécrétion. L'action succagogue n'est donc pas une action par absorption.

Ce n'est pas non plus une action d'excitation directe de la cellule glandulaire, car l'extrait, mis dans le grand estomac, fait sécréter aussi le petit.

Un mécanisme humoral ne rend pas davantage compte de l'action succagogue de l'extrait : c'est en vain que j'ai essayé de mettre en évidence la présence d'une crinine.

(1) Mme Potapoff-Pracaïtis. *Influence de quelques aliments et principes alimentaires sur la quantité et la qualité du suc gastrique.* Diss. Genève, 1901. — *Influence de quelques principes alimentaires sur la sécrétion du suc gastrique et sa richesse en pepsine.* Revue méd. de la Suisse rom., 1901, XXI, 69-83 et 149-175.

(2) In Pawlow. *Le travail des glandes digestives*, p. 175.

Le seul mode d'action possible des matières extractives de la viande en tant que succagogues est dès lors bien celui qu'ont indiqué PAWLOW et ses élèves : il est réflexe, et le centre du réflexe, comme l'a démontré POPIELSKI (¹), est localisé dans les ganglions des parois de l'estomac lui-même. Mais nous savons, d'autre part, que l'extrait LIEBIG, introduit dans le grand estomac, provoque aussi la sécrétion du petit. Le rapprochement de ces deux faits nous permet de dire que l'action nerveuse excito-sécrétoire de l'extrait LIEBIG doit résulter normalement de la mise en jeu de deux arcs réflexes, l'un à effet très localisé, ne mettant en branle qu'un groupe de cellules glandulaires relativement restreint, l'autre à action plus étendue, transmettant l'excitation d'une partie de la muqueuse gastrique à tout le reste de l'organe et dont l'influx suit un trajet extra-stomacal. C'est là une distinction qui n'avait pas été jusqu'à présent indiquée. Les voies centrifuges du dernier acte réflexe ou *réflexe d'association*, comme on pourrait l'appeler, sont empruntées au sympathique, car la sécrétion du petit estomac, par introduction d'extrait LIEBIG dans le grand, se produit non seulement dans le petit estomac de PAWLOW, dont l'innervation vague est conservée, mais aussi dans le cul-de-sac de HEIDENHAIN, dont les connexions nerveuses sympathiques subsistent seules.

Afin d'élucider si les voies centripètes de ce réflexe sont vagues ou sympathiques, j'ai essayé de faire sur un même animal deux petits estomacs suivant le procédé de HEIDENHAIN, réduits donc à leur innervation sympathique ; mon but était de voir si l'extrait LIEBIG, introduit dans l'un, provoquait la sécrétion de l'autre : un résultat positif aurait démontré que la voie centripète est fournie par le sympathique, un résultat négatif qu'elle est donnée par le vague. Je n'ai pu mener à bout cette expérience, le chien opéré étant mort avant la cicatrisation des deux fistules, et, jusqu'à présent, le temps ne m'a pas été donné de la recommencer à nouveau. Je l'ai citée néanmoins pour montrer qu'il est possible d'arriver à une analyse très approfondie du réflexe succagogue des matières extractives de la viande. Il y a d'ailleurs une expérience plus simple qui permettra de déterminer la voie centripète du réflexe : ce sera, sur un chien porteur d'un seul cul-de-sac de HEIDENHAIN, d'introduire l'extrait LIEBIG dans ce petit estomac ; si, dans ces conditions, le grand estomac sécrète, la voie centripète ne pourra être que sympathique.

2° *Mécanisme de l'action peptogène :*

(¹) L. POPIELSKI. *Ueber das peripherische reflectorische Centrum der Magendrüsen.* Centrabl. f. Physiol., 7 juin 1902.

Quel est maintenant le mécanisme de l'action peptogène de l'extrait Liebig ? La théorie de Schiff explique d'une façon générale l'action de tous les peptogènes par une transformation de la propepsine en pepsine ; c'est là une simple hypothèse qui n'est fondée sur aucun fait, et ce n'est pas en nous appuyant sur elle que nous interpréterons l'action peptogène étudiée en ce moment. Il est démontré par Mme Potapoff que cette action se passe par l'intermédiaire du sang : cet auteur a reconnu qu'elle persiste lorsqu'on administre l'extrait Liebig par voie rectale. Mais celui-ci, après son absorption, va-t-il agir sur la cellule glandulaire directement ou à la suite de phénomènes nerveux ? Je crois pouvoir dire que son effet persiste en dehors de toute possibilité d'action nerveuse, du moins d'action nerveuse extra-stomacale. Mes expériences viennent à l'appui de cette opinion. Je donne à un chien un énorme repas afin d'épuiser les réserves en pepsine de sa muqueuse stomacale ; ensuite, sous une courte anesthésie, je résèque un morceau de son estomac dont je mets à macérer la muqueuse ; j'isole une portion de cet estomac suivant le procédé de Heidenhain, je la lave rigoureusement et détruis les connexions nerveuses sympathiques qui restent encore intactes. J'injecte alors dans la saphène 10 gr. d'extrait Liebig en solution dans 100 c. c. d'eau salée. Au bout de deux heures environ, l'animal est sacrifié et la muqueuse de la portion d'estomac isolée est mise à macérer. Son activité pepsique est comparée à celle de la macération témoin obtenue avant l'injection du peptogène : or, il se trouve que la digestion des cubes d'albumine d'œuf coagulée est beaucoup plus rapide avec la macération de muqueuse obtenue après peptogénisation.

L'action peptogène des matières extractives de la viande est ainsi localisée sur l'estomac lui-même. Mais se porte-t-elle directement sur la cellule sécrétante ou influence-t-elle celle-ci par l'intermédiaire des ganglions de la paroi, c'est ce qu'il est impossible de déterminer.

Cette action de l'extrait Liebig sur la sécrétion gastrique est particulièrement intéressante en ce qu'elle se manifeste à la fois sur la quantité et sur la qualité du suc, et que chacune de ces deux formes présente un mécanisme spécial.

b. — *Mécanisme de l'action excitante de l'alcool.*

La notion de l'action excitante de l'alcool sur la sécrétion gastrique paraît due à Cl. Bernard. Il a constaté qu'après l'introduction de quelques centimètres cubes d'alcool dilué dans l'estomac on trouve cet organe au bout de

quelques instants plein d'un liquide formé surtout de suc gastrique; au contraire une très forte dose produit une inhibition de la sécrétion. De nombreux auteurs ont depuis lors corroboré l'observation de Cl. Bernard, mais jusqu'à ces derniers temps aucun n'a cherché à élucider quel pouvait être le mécanisme de cette action de l'alcool. C'est seulement depuis les recherches de Chittenden, Lafayette, Mendel et Holmes Jackson (1), qu'on a travaillé à résoudre cette question. Ces auteurs reconnaissent que l'action de l'alcool se manifeste non seulement par ingestion stomacale, mais aussi par injection dans l'intestin grêle, et concluent que cet excitant agit par suite de son absorption. Radzikowski (2) et Frouin et Molinier (3) chez le chien, Spiro (4) chez l'homme, sont amenés à la même interprétation en s'appuyant sur l'augmentation de sécrétion gastrique provoquée par l'injection d'alcool dans le rectum. Enfin Pekelharing (5) étudie de plus près le mécanisme de l'action de l'alcool. Comme les auteurs précédents, il observe l'augmentation de la sécrétion gastrique à la suite de l'injection d'alcool dans le rectum, mais il insiste avec détail sur le mécanisme de cette action. Celui-ci n'est pas réflexe, à son avis, car dans le cas contraire l'excitation de l'intestin par d'autres corps devrait aussi augmenter la sécrétion stomacale. Or on sait que l'extrait de viande lui-même, qui, introduit dans l'estomac, jouit à un haut degré du pouvoir excito-sécrétoire, reste sans effet si on l'administre par le rectum. Il examine ensuite l'hypothèse d'une excitation directe de la surface de la muqueuse stomacale par l'alcool éliminé dans l'estomac à la suite de son absorption rectale et la réfute de la façon suivante : déjà *à priori*, dit-il, il n'est pas vraisemblable que l'alcool ainsi excrété amène une augmentation de sécrétion par excitation de la surface de la muqueuse; s'il en était ainsi, peu de temps après l'injection dans le rectum, alors que la sécrétion gastrique n'est que peu abondante, il n'arriverait dans l'estomac qu'une très petite

(1) *Infl. of alcohol and alc. drinks upon digestion, with spec. reference to secretion.* Am. journ. of physiol., 1898, I, 164-209.

(2) *Beiträge zur Physiol. d. Verdauung III. Ein rein safttreibender Stoff.* Archiv f. d. ges. Physiol. 1901, LXXXIV, 513.

(3) A. Frouin et M. Molinier. *Action de l'alcool sur la sécrétion gastrique.* C. R. 1901, CXXXII, 1001-1003.

(4) Richard Spiro. *Ueber die Wirkung der Alkoholklysmen auf die Magensaftsekretion beim Menschen.* Münchner med. Wochenschr, 1901, XLVIII.

(5) C. A. Pekelharing. *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Absonderung des Magensaftes* Onderzoekingen gedaan in het physiologisch Laboratorium der Utrechtsche Hoogeschool, 1902, IV, 156-185.

quantité d'alcool et la sécrétion ne pourrait augmenter que très lentement, tandis qu'au contraire dans quelques minutes après l'injection elle est fortement accrue. D'ailleurs, ajoute-t-il, le contact de l'alcool avec la surface de la muqueuse stomacale n'est pas un excitant de la sécrétion, car l'irrigation de l'estomac pendant une à deux minutes avec de l'alcool n'amène qu'un effet sécrétoire très faible, passager et peut-être même incertain. Il conclut en fin de compte que l'augmentation de sécrétion par injection intra-rectale d'alcool est due à une action de l'alcool contenu dans le sang à la suite de son absorption et non au contact avec la muqueuse de l'alcool éliminé dans l'estomac.

Que valent les arguments de PEKELHARING et sa conclusion est-elle acceptable ? Tout d'abord il ne s'appuie pas sur une raison satisfaisante pour éliminer la possibilité de l'action réflexe : de ce que l'excitation du rectum par d'autres corps que l'alcool ne provoque pas la sécrétion gastrique, on ne peut conclure que ce corps n'agit pas par réflexe ; les terminaisons nerveuses centripètes de la muqueuse rectale pourraient avoir une excitabilité spéciale que toutes les substances chimiques ne seraient pas capables de mettre en jeu, mais sur laquelle certaines, l'alcool en particulier, seraient susceptibles d'agir, en d'autres termes elles pourraient être adaptées seulement à l'action de quelques excitants déterminés, de même que les terminaisons duodénales, sensibles par exemple à l'essence de moutarde, ne sont pas excitées par d'autres substances irritantes telles que l'huile de croton.

D'autre part, PEKELHARING ne prouve pas que l'alcool excrété par la muqueuse gastrique à la suite de son injection dans le rectum, ne puisse pas jouer le rôle d'excitant vis-à-vis de cette muqueuse : si l'estomac ne sécrète pas à la suite d'une irrigation d'alcool de une à deux minutes, peut-être est-ce simplement parce que l'excitation ainsi produite a été trop courte, et rien ne démontre qu'un contact plus long de l'alcool avec la muqueuse n'eût pas amené une sécrétion. Les arguments de PEKELHARING sont donc incapables de prouver que c'est à l'alcool passé dans le sang qu'est due la sécrétion gastrique produite par son injection dans le rectum.

Il y avait d'ailleurs une expérience bien simple permettant de vérifier si le mécanisme d'absorption intervenait, c'était l'injection directe d'alcool dans le sang : or, celle-ci s'est montrée inefficace sur la sécrétion de l'estomac. Ce n'est donc pas à un mécanisme d'absorption qu'il faut rapporter l'effet de l'introduction d'alcool dans le rectum.

Il est étonnant que PEKELHARING, qui cependant connaissait l'existence de

la sécrétine, puisqu'il en parle accidentellement au cours de son mémoire, n'ait pas envisagé dans l'action de l'alcool la possibilité d'un processus humoral. Nous avons vu qu'un tel mécanisme existe pour le pancréas, et il y a d'autant plus raison de vérifier s'il ne s'étend pas aussi à la sécrétion de l'estomac. J'ai à cet effet examiné l'action de la solution d'éthylocrinine sur la sécrétion gastrique : sa propriété excito-sécrétoire s'est manifestée comme pour le pancréas, bien qu'avec moins d'intensité. L'éthylocrinine gastrique se forme à la fois par macération *in vitro* et par introduction d'alcool dans l'estomac vivant : si l'on injecte de l'alcool dans l'estomac et qu'on retire le contenu au bout d'un certain temps, on constate que le liquide renferme une faible quantité de crinine. L'action humorale de l'alcool paraît donc exister à l'état physiologique.

L'éthylocrinine gastrique est sans doute la même que la crinine alcoolique qui agit sur le pancréas ; il est probable que son action est aussi de nature sécrétoire et non vaso-motrice, lymphagogue ou sécrétoire, et qu'elle s'exerce sur l'estomac directement, sans l'intermédiaire du système nerveux extrinsèque.

La démonstration d'un processus humoral dans l'action de l'alcool n'exclut cependant pas la possibité d'une action réflexe, mais il ne reste rien moins qu'à la démontrer.

D. — Excitants de l'intestin.

Les traités de physiologie classiques ne donnent que peu ou pas d'indications sur les conditions de production de la sécrétion entérique ; on y lit généralement que celle-ci est influencée surtout par les excitations mécaniques agissant localement et il n'est pas question d'excitants chimiques pour les glandes intestinales qui sembleraient vraiment se comporter d'une façon toute différente de celle des autres glandes digestives. C'est là une notion qui est certainement erronée. S'il est vrai que l'excitation mécanique de la muqueuse d'un segment d'intestin joue un rôle important dans la sécrétion de ce segment, ainsi que l'ont montré Sawitsch (1) chez le chien, Hamburger et Hekma (2) chez l'homme, ce n'est point dire qu'il n'y ait pour les glandes intestinales certains excitants chimiques auxquels elles soient

(1) In Pawlow. *Le travail des glandes digestives*, trad. fr., Paris, 1901.

(2) H. Hamburger et E. Hekma. *Sur le suc intestinal de l'homme*, Journ. de physiol. et de pathol. gén., 1902, IV, 805 819.



sensibles. Sawitsch fait déjà remarquer que les excitations mécaniques provoquent surtout la sécrétion d'un suc très aqueux, extrêmement peu riche en kinase, et que l'excitant de la production de cette dernière est le suc pancréatique. N'est-ce pas là une preuve que l'intestin doit répondre à l'action d'excitants chimiques appropriés, tout comme les autres glandes digestives ? Les substances chimiques qui peuvent provoquer la sécrétion intestinale sont effectivement assez nombreuses et, parmi celles qui arrivent dans l'intestin pendant la digestion physiologique ou qui peuvent y être introduites artificiellement on en trouverait dont le mode d'action serait un sujet d'étude assez étendu. Je me bornerai ici à examiner brièvement le mécanisme de l'action des matières extractives de la viande, des acides, des savons alcalins, de l'alcool et de l'éther.

a. *Mécanisme de l'action des matières extractives de la viande.*

Si l'on isole une anse intestinale suivant le procédé de Thiry-Vella, et si l'on y injecte une solution d'extrait Liebig pour la retirer au bout d'une dizaine de minutes, on peut constater qu'il s'établit dans l'anse une sécrétion plus ou moins abondante. L'effet est loin d'être immédiat, le temps perdu atteint toujours plusieurs minutes.

Le mécanisme de cette action excito-sécrétoire de l'extrait Liebig paraît de nature réflexe : les procédés employés jusqu'ici pour les autres glandes digestives et appliqués au cas présent ne m'ont pas permis de déceler l'existence d'un processus humoral ou d'une action par absorption. Cependant la seule absence d'action humorale et d'action par absorption ne permet pas de conclure à la présence d'un mécanisme réflexe : la solution d'extrait Liebig étant mise au contact de la muqueuse intestinale, on pourrait songer à la possibilité d'une action directe de l'excitant sur la cellule glandulaire. Pour vérifier si un tel mécanisme a lieu, il vient à l'idée de rechercher si l'introduction d'extrait Liebig dans une anse privée de ses nerfs provoque la sécrétion ; mais ce genre d'expérience pourrait paraître *à priori* peu utilisable, car le fait seul d'énerver une anse a pour conséquence d'y provoquer une sécrétion paralytique à la suite de laquelle il deviendrait fort difficile de juger l'effet d'une injection consécutive d'extrait Liebig. Pourtant cette sécrétion paralytique ne s'établit pas tout de suite après la section des nerfs et il semble qu'on puisse, avant qu'elle ne commence à apparaître, avoir le temps d'examiner l'action sur la muqueuse des matières extractives

de la viande : c'est en fait ce qui arrive et s'il m'est permis de tirer conclusion d'expériences faites suivant ce mode opératoire, l'extrait Liebig n'a pas manifesté dans ces conditions d'effets excito-sécrétoire sur la muqueuse intestinale. Nous devons donc admettre que cet excitant agit par voie réflexe, et ce qui le prouve plus directement, c'est que si l'on isole une anse de jéjunum et si l'on injecte dans le duodénum une solution d'extrait Liebig, on constate, bien que d'une façon assez inconstante, l'apparition d'une certaine sécrétion dans l'anse isolée.

L'influence des matières extractives de la viande sur la sécrétion intestinale est donc de même nature que celle de ces substances sur les sécrétions gastrique et biliaire.

b. *Mécanisme de l'action de l'acide.* (¹)

Les acides n'excitent pas seulement la sécrétion du pancréas et du foie, mais encore celle de l'intestin. Une solution d'HCl à 5 °/₀ ou d'un autre acide, laissé en contact quelques minutes avec la muqueuse d'une anse de duodénum ou de jéjunum isolée, provoque le plus souvent une sécrétion de cette anse. Cette action excitante de l'acide est-elle due ici, comme dans le cas du pancréas et du foie, à un double mécanisme, humoral et réflexe ? L'action humorale paraît exister, mais elle doit n'intervenir que pour une part assez faible : lors de la découverte de la sécrétine par Bayliss et Starling, j'eus l'idée de rechercher l'action de cette substance sur les diverses glandes et en particulier sur l'intestin, mais n'ayant obtenu que des résultats peu constants et jamais d'effets aussi intenses que ceux qui s'observent pour la sécrétion pancréatique, je jugeai imprudent de formuler une conclusion ferme. Je suis revenu depuis sur ces expériences et il m'a semblé que l'action de la sécrétine, pour être peu intense, n'en était pas moins réelle ; dans une expérience j'ai même réussi à provoquer une certaine sécrétion jéjunale en injectant dans les veines d'un chien le sang de retour d'une anse intestinale

(¹) Dans deux communications toutes récentes parues alors que ces recherches étaient terminées, Delezenne et Frouin exposent les résultats d'expériences sur le même sujet ainsi que sur l'action des savons, de l'éther, du chloral sur la sécrétion entérique. (Delezenne et A. Frouin. *La sécrétion physiologique du suc intestinal. Action de l'acide chlorhydrique sur la sécrétion duodénale.* C. R. Soc. Biol., 1904, LVI, 310. — A. Frouin, *Action directe et locale des acides, des savons, de l'éther, du chloral introduits dans une anse intestinale. Action à distance de ces substances sur la sécrétion entérique.* C. R. Soc. Biol., 1904, LVI, 461).

contenant une solution d'HCl, ce qui prouve l'existence à l'état physiologique de l'action de la sécrétine sur la sécrétion entérique.

A cette action humorale s'ajoute une action réflexe due à l'acide lui-même. Le mécanisme réflexe se laisse déjà deviner si l'on remarque qu'une anse intestinale, dont la muqueuse n'a reçu le contact d'une solution acide que pendant quelques minutes, sécrète pendant longtemps encore après que toute trace d'acide a été enlevée. Ce fait ne s'expliquerait pas dans l'hypothèse d'une action exclusivement humorale, car l'infime quantité de sécrétine formée pendant le court séjour de l'acide dans l'anse eût été certainement trop faible et trop vite détruite dans l'organisme pour pouvoir donner naissance à une sécrétion aussi prolongée. Cette persistance de l'effet, longtemps après la disparition de la cause, est bien plutôt en rapport avec la présence d'une action réflexe. Et de fait, une telle action peut être mise en évidence : l'injection d'acide dans une anse isolée, dont on détourne le sang veineux et dont on a lié les lymphatiques, pour empêcher la sécrétine de passer dans la circulation générale, est capable de provoquer la sécrétion dans une anse voisine.

Enfin l'acide semble avoir une action excito-sécrétoire directe sur la cellule intestinale : son introduction dans une anse énervée avant que la sécrétion paralytique puisse apparaître, est suivie de la production de quelques gouttes de suc.

c. — *Mécanisme de l'action des savons alcalins.*

Les savons alcalins jouissent vis-à-vis de l'intestin de la même propriété que sur le pancréas. Une solution de savons de 5 à 10 °/o introduite dans les parties supérieures de l'intestin grêle excite leurs sécrétions ([1]).

En s'appuyant sur des expériences comparables à celles qui viennent d'être exposées à propos du mécanisme de l'action de l'acide, on arrive à la conclusion que les savons n'agissent que très peu par action réflexe, et surtout par action humorale, à la suite de la formation de sapocrinine. L'injection intraveineuse de sapocrinine s'était tout d'abord montrée inefficace sur la sécrétion

([1]) Les propriétés sécrétoires des savons alcalins pourraient peut-être trouver une application dans le traitement de la constipation. J'ai l'intention d'essayer à ce point de vue leur administration sous formes de pilules (enrobées au gluten ou à la kératine pour empêcher la précipitation des acides gras des savons par le suc gastrique et limiter leur action au niveau de l'intestin).

intestinale dans les premières expériences que je fis à ce sujet, et j'ai même annoncé ce résultat négatif au cours d'un mémoire (1) sur le mode d'action des savons sur la sécrétion pancréatique; puisque l'occasion s'en présente, je tiens à rectifier ici une erreur, due probablement à l'emploi de solutions de sapocrinine trop anciennes (2).

Quant à une excitation possible de la cellule glandulaire directement par les savons, elle ne paraît pas exister.

d. — *Mécanisme de l'action de l'alcool.*

La sécrétion de l'intestin est, comme l'a montré Cl. Bernard, fortement augmentée par l'administration de l'alcool. Cette action stimulante de l'alcool ne relève pas d'un mécanisme par absorption, l'injection intra-veineuse d'alcool n'étant suivie d'aucun effet sécrétoire; elle est à la fois d'ordre réflexe et humoral : réflexe, car l'injection d'alcool dans une partie de l'intestin peut provoquer la sécrétion d'une anse isolée dont les connexions nerveuses seules sont intactes; humoral, ce dont on peut se rendre compte par l'injection intra-veineuse d'éthylocrinine. Mais le mécanisme humoral ne participe que faiblement à la production de l'effet sécrétoire. Le mode d'action de l'alcool paraît se compliquer en outre d'une action directe sur la cellule sécrétante.

e. — *Mécanisme de l'action de l'éther.*

Claude Bernard, à côté de l'action excitante de l'alcool sur l'intestin, a signalé celle de l'éther. Le mécanisme de celle-ci est de nature surtout réflexe, conclusion à laquelle j'ai été amené en faisant une expérience de même genre que celle qui précédemment m'a servi à établir le mode d'action réflexe des matières extractives de la viande. J'ai cherché en vain dans le cas de l'éther l'existence d'une crinine qui agirait sur l'intestin. D'autre part je n'ai pas observé d'effet sécrétoire par injection intra-veineuse d'eau salée saturée d'éther.

(1) Loc. cit.

(2) Je crois me rappeler aussi que les anses qui n'ont pas été excitées par l'injection de sapocrinine étaient prises assez bas sur l'intestin grêle, contrairement à celles qui ont fourni une sécrétion. Or Delezenne et Frouin (loc. cit.) viennent de montrer qu'il existe des différences très marquées au point de vue de la sécrétion entre les diverses parties de l'intestin grêle.



L'éther, outre son action réflexe, possède une action excito-sécrétoire directe sur la cellule glandulaire.

Les actions réflexes mises en jeu par les divers excitants que nous venons d'étudier sont de nature périphérique et ont leur centre dans les ganglions des plexus cœliaque et mésentérique supérieur.

Cette étude de quelques excitants chimiques de l'intestin nous montre que les types généraux expliquant leur mode d'action sont les mêmes que ceux que nous avons vu intervenir pour les autres glandes digestives. Nous voyons en outre qu'il est inexact de dire, comme on le pensait jusqu'ici, que l'excitation de la sécrétion entérique soit purement locale; elle est locale en ce sens que pour provoquer la sécrétion entérique elle doit porter sur une partie de l'intestin lui-même, mais elle est à distance aussi en ce sens que, localisée sur une partie déterminée de l'intestin, elle peut faire sécréter un segment assez éloigné.

Quant au suc sécrété sous l'influence des divers excitants passés en revue, il s'est toujours montré doué d'activité kinasique et de propriétés inversives.

E. — Excitants des glandes salivaires.

Le rôle de la salive n'occupant dans la digestion qu'une importance extrêmement minime, je dirai quelques mots seulement du mode d'action de quelques uns de ses excitants.

Mécanisme de l'action des acides, de l'éther, de l'alcool.

On sait que les acides mis en contact de la muqueuse buccale, provoquent un flot abondant de salive. Le mécanisme de cette action n'est pas humoral: des macérations de muqueuses linguale ou buccale dans diverses solutions acides se sont montrées inefficaces sur la sécrétion salivaire. Pas plus qu'un mécanisme humoral, n'intervient un mécanisme par absorption. L'action des acides sur les glandes salivaires ne peut être alors que réflexe.

Il en est de même de l'action de l'éther.

Enfin celle de l'alcool se produit aussi par réflexe, mais au mécanisme réflexe se surajoute peut-être un mécanisme humoral qui interviendrait pour une faible part : les solutions d'éthylocrinine injectées dans le sang augmentent dans une certaine mesure la sécrétion salivaire.

Mes expériences à ce sujet ont été faites sur la sous-maxillaire, par fistule du canal de Wharton.

F. — Conclusions.

Il ressort de l'étude analytique que nous venons de faire qu'un mécanisme sécrétoire unique ne peut servir à interpréter l'action des divers excitants chimiques des glandes digestives. Cette action est dans son ensemble complexe, mais l'analyse expérimentale permet de s'en faire une idée nette en mettant en lumière l'existence de plusieurs modes élémentaires principaux qui prédominent suivant tel ou tel excitant, que l'on peut par suite considérer chacun à part en les ramenant à un petit nombre de schémas comme nous l'avons fait dans ce travail. Mais la prédominance d'un de ces modes élémentaires dans le mécanisme sécrétoire d'un excitant ne doit pas empêcher la recherche d'une coexistence possible des autres : par exemple la preuve scientifique d'un processus nettement humoral dans l'action de l'acide sur le pancréas ne doit pas faire exclure l'intervention d'un réflexe. La démonstration de l'existence de ce dernier a en effet une importante conséquence : elle vient à l'appui de la notion du pouvoir réflexe des ganglions périphériques du sympathique, notion assez discutée parmi les physiologistes et d'un haut intérêt pour la physiologie générale du système nerveux. De même pour le mécanisme de l'action des matières extractives de la viande sur les glandes gastriques : ici encore est fournie une autre preuve de l'existence du pouvoir réflexe des ganglions périphériques du sympathique. De même dans plusieurs autres cas semblables.

D'autre part les actions humorales que nous avons vu prendre naissance sous l'action de certains excitants digestifs, présentent sous un jour nouveau toute une partie de la physiologie de la digestion; les associations qu'elles établissent entre divers organes et qu'on pourrait appeler *réflexes chimiques*, par analogie avec les relations établies entre les divers points de l'organisme par l'intermédiaire du système nerveux, ont non seulement une importance au point de vue de la digestion, mais encore au point de vue biologique d'une façon générale. Afin de mettre en relief la valeur qu'elles ont dans l'organisme et leur généralité, je tiens à insister quelque peu sur un cas particulier, bien en dehors cependant du domaine de la digestion, où leur effet se manifeste des plus nets.

On a depuis longtemps remarqué les relations qui existent entre les organes génitaux et les glandes mammaires : l'augmentation de ces glandes pendant la grossesse, l'établissement de la lactation après l'accouchement, la montée laiteuse après la mort du fœtus *in utero* sont autant de faits qui les mettent

en évidence. Ces relations ne résultent pas d'une synergie par connexions nerveuses, mais d'un processus humoral semblable à ceux que nous avons vu se produire sous l'influence de certains excitants digestifs : Ribbert [1] effectivement, après avoir fait la greffe sous-cutanée de deux mamelles sur les oreilles d'une femelle de cobaye, put constater qu'au bout de plusieurs semaines, la femelle étant devenue pleine et ayant mis bas, l'une des glandes laissait sourdre par la pression quelques gouttes de lait, en dehors donc de tout mécanisme nerveux possible, par seule action humorale. Ce seul fait permet de penser qu'il doit y avoir, au moment de la grossesse, formation au niveau des organes génitaux d'une crinine qui se déverserait dans le sang pour aller exciter directement les glandes mammaires. Il est même possible de préciser davantage cette relation humorale entre les organes génitaux et la mamelle, et diverses preuves établissent que le lieu de formation de la crinine se trouve dans le placenta. L'examen histologique de cet organe prouve d'abord qu'il possède une fonction sécrétoire très nette : dès 1880 Ercolani et Creighton avaient vu certains éléments du tissu placentaire donner naissance à des formations qu'ils considéraient comme des produits de sécrétion; plus tard Pinoy [2] observe chez le cobaye la présence *dans les espaces sangui-maternels* du placenta d'éléments en boule formés aux dépens du plasmode ectodermique et qu'il considère non comme une sécrétion, mais comme des " déchets sarcodiques rejetés par le plasmode. „ Nattan Larrier et Letulle [3] font la même observation sur le placenta de cobaye et de femme : ils décrivent les boules placentaires soit fixées à la surface du syncytium, soit flottantes *dans les sinus maternels*; les retrouvent même *dans les vaisseaux utérins* jusqu'à la fin de la grossesse, *mais signalent leur absence dans le réseau capillaire fœtal du placenta.* Or il serait tout naturel que ces boules, regardées par ces auteurs comme des produits de sécrétion interne *pour la mère*, contribuent activement après leur passage dans la

(1) H. Ribbert. *Ueber Transplantation von Ovarium, Hoden und Mamma.* Arch. f. Entw. Mech., 1898, VII, 688-709. — Analyse in *Année Biologique*, 1898, p. 246.

(2) Pinoy. C. R. Soc. Biol., 1 décembre 1900 et 5 janvier 1901.

L. Nattan-Larrier. *Fonction sécrétoire du placenta.* C. R. Soc. Biol., 1900, LIII, 1111-1115.

(3) M. Letulle. *Fonction sécrétoire du placenta humain.* C. R. Soc. Biol., 1901, LIII, 5-6.

M. Letulle et Nattan Larrier, *Fonction sécrétoire du placenta.* Revue de gynécol., 1901, V, 195-202.

circulation générale, à la mise en branle de la sécrétion lactée. Une autre preuve montrant d'une façon décisive que le placenta est le point de départ de relations entre les organes génitaux et la glande mammaire, c'est l'action du tissu placentaire sur la sécrétion de cette glande : vers le début de l'année dernière, Bouchacourt [1] a présenté à la Société de Biologie neuf observations cliniques dans lesquelles on voit l'administration de placenta de brebis augmenter la sécrétion lactée, et tout récemment Chaleix-Vivie [2] a signalé le même fait avec le placenta de truie. On voit dès lors sans difficulté la raison d'être de la placentophagie animale qui persiste encore chez certaines peuplades. Si l'on rapproche les uns des autres, comme nous venons de le faire, les résultats physiologiques, histologiques et cliniques qui montrent l'association du placenta avec la mamelle, on ne peut douter un seul instant de l'existence d'une crinine à action galactogène sécrétée par la glande vasculaire sanguine que représente le placenta pour la femelle enceinte. Cette *placentocrinine* ou *plasmodiocrinine* pourrait, semble-t-il, pénétrer assez souvent à travers les bandes de plasmode et l'endothélium du réseau capillaire fœtal et passer ainsi dans le sang de ce dernier, puisqu'on observe fréquemment dans les seins du nouveau-né la sécrétion d'un liquide lactescent (lait de sorcières). Une hyperactivité sécrétoire du syncytium expliquerait peut-être le passage de cette substance dans le sang fœtal, où elle serait attirée par osmose. Dans le but de démontrer par une expérience directe, comme je l'ai fait pour les diverses crinines digestives, la présence dans le sang de la plasmodiocrinine, j'avais injecté à des femelles de cobaye vierges du sang provenant de femelles saignées au moment de la mise bas : j'espérais provoquer de la sorte une sécrétion lactée, mais je n'ai pas observé le résultat prévu, n'ayant pu renouveler les injections assez souvent par suite de la difficulté que j'avais à me procurer au moment voulu le sang en question ; j'ai pu remarquer cependant une augmentation de volume des mamelles inguinales. Ce genre d'expériences méritera d'être repris ultérieurement.

La placentocrinine, au point de vue du mécanisme de son action, est tout à fait comparable aux substances crinogènes des glandes digestives, ainsi qu'il ressort de l'expérience de Ribbert ; et il y a tout lieu de penser que ses

(1) Bouchacourt. *Nouvelles recherches sur l'opothérapie placentaire.* C. R. Soc. Biol., 1902, LIV, 133-135.

(2) Chaleix-Vivie. Note à propos de l'opothérapie placentaire. Bulletin médical de la Clinique St-Vincent de Paul de Bordeaux, 1903, III, 106-107.

propriétés doivent être calquées sur celles de ces subtances ou tout au moins présenter avec elles de grandes analogies. Je me dispose à voir si notamment elle résiste à la chaleur comme les autres crinines ([1]).

Ce fait aurait peut-être une assez grande importance pratique, car dans l'opothérapie placentaire on pourrait alors utiliser le placenta humain stérilisé et obtenir probablement de cette façon des résultats plus satisfaisants qu'en se servant du tissu placentaire d'une espèce animale étrangère.

Si l'on voulait étudier de plus près l'action humorale du placenta sur la glande mammaire, peut-être pourrait-on assez logiquement rapprocher la dégénérescence graisseuse de certaines parties du placenta de celle qui se produit dans l'élaboration de la sécrétion lactée et du dépôt de gouttelettes graisseuses qu'on a observé dans les cellules hépatiques chez les femmes enceintes et les nourrices. On serait ainsi conduit à considérer la placentocrinine comme une substance ayant la propriété générale de provoquer une dégénérescence graisseuse de certains genres de cellules. Cette manière de voir pourrait être vérifiée par des expériences dont je ne parlerai pas ici.

S'il existe une relation humorale entre le placenta et la glande mammaire, peut être pourrait-on en trouver une aussi entre les corps jaunes et le placenta. Si le corps jaune s'arrête dans son développement et régresse lorsque la conception ne se produit pas, alors qu'au contraire il persiste et s'hypertrophie si elle vient à avoir lieu, c'est évidemment qu'il a une utilité pendant la grossesse. Ne peut-on pas alors se demander si les cellules à lutéine, si riches en produits d'élaboration n'auraient pas pour rôle de provoquer et d'entretenir la sécrétion du placenta ? N'y aurait-il pas comme une relation de parenté entre ces grains de lutéine et les boules placentaires, et les corps jaunes ne fourniraient-ils pas une crinine pour le placenta ? Il serait intéressant à ce point de vue de comparer les réactions colorantes de ces deux sortes d'éléments. Cette interprétation du rôle du corps jaune ne serait pas très eloignée de l'opinion de Born qui attribue au corps jaune une fonction de sécrétion interne dont le but serait de déverser dans le sang un produit permettant à l'ovule de se fixer sur l'utérus.

Les considérations que je viens d'exposer sur le mode d'association des

([1]) Dernièrement j'ai ouï dire justement par un algérien que dans certains endroits du nord de l'Afrique on aurait donné aux femmes dont la sécrétion lactée devient insuffisante pour l'allaitement, une infusion placentaire préparée en faisant *bouillir* dans de l'eau un placenta humain.

organes génitaux avec la glande mammaire peuvent sembler au premier abord sortir des limites du sujet que je m'étais imposé : c'est néanmoins à dessein que je les ai développées assez longuement pour montrer l'importance et la généralité des actions humorales que nous avons analysées à propos des excitants des glandes digestives. Les actions de ce genre, en somme œuvres de glandes à sécrétion interne, longtemps présumées, mais dont la démonstration scientifique est d'acquisition récente, ne sont certainement pas rares dans l'organisme. Ce sont d'ailleurs les seules qui chez les végétaux, jusqu'aux plus différenciés, réalisent l'association nécessaire entre les diverses parties d'un même individu. Bien plus, il y a toute vraisemblance à penser qu'elles ont dû précéder les actions nerveuses dans l évolution des êtres. Les premières associations cellulaires ont dû avoir une *solidarité uniquement chimique*, avant qu'une division du travail, de mieux en mieux adaptée à la concurrence vitale, ait fait apparaître ce dernier degré de la différenciation cellulaire, le neurone. C'est pourquoi nous ne devons pas nous étonner de retrouver encore ce mode de synergie interorganique chez les êtres supérieurs, surtout dans les phénomènes digestifs où les actions chimiques restent prédominantes, et dans la biologie des éléments sexuels, ceux qui ont conservé le plus d'indépendance dans la confédération cellulaire que représente tout être vivant.

Résumé.

Le mode d'action des divers excitants chimiques des glandes digestives est dans son ensemble complexe. L'analyse expérimentale permet de s'en faire une idée en démontrant l'existence de plusieurs modes élémentaires principaux qui prédominent, suivant l'excitant considéré, et que l'on peut ramener à un petit nombre de schémas.

A. Excitants du pancréas. a) *Acide.* L'auteur renvoie à un travail antérieur où il a démontré que la sécrétine agit sur le pancréas lui-même, peut-être en augmentant l'excitabilité des ganglions excito-sécrétoires, et que l'acide excite la sécrétion pancréatique aussi par action réflexe (efficacité de l'injection acide dans une anse jéjunale privée de connexions vasculaires avec le pancréas et de l'injection d'acides incapables de former la sécrétine). Il étudie ensuite certaines questions sur lesquelles il n'avait pas insisté dans le mémoire précédent : 1° Intervention réelle de la sécrétine dans la sécrétion pancréatique physiologique (démonstration de la sécrétine dans le sang veineux d'une anse intestinale contenant de l'acide et dans le sang mésaraïque d'un animal en digestion) ; 2° Nature de l'action de la sécrétine (sécrétoire et non vaso-motrice ou lymphagogue) ; 3° Importance comparée des actions de la sécrétine et de l'acide lui-même.

b) *Savons alcalins.* L'auteur ne fait que rappeler les conclusions auxquelles il est arrivé dans un mémoire déjà publié : les savons excitent le pancréas par action humorale (formation d'une substance spéciale, la *sapocrinine*, dont le mode d'action est le même que celui de la sécrétine).

c) *Graisses.* Elles n'agissent ni par absorption, ni par processus humoral, mais par réflexe et après saponification par formation de sapocrinine.

d) *Ether.* Il agit par réflexe.

e) *Essence de moutarde.* Son mode d'action est à la fois réflexe et humoral, mais le rôle de la crinine paraît secondaire.

f) *Chloral.* Le chloral n'agit pas sur le pancréas à la suite de son absorption, mais par une double action, humorale (démonstration de *chloralocrinine in vitro* et *in vivo*) et réflexe.

g) *Alcool.* L'effet sécrétoire qu'il produit quelquefois est dû à la formation d'*éthylocrinine*, surtout facile à obtenir *in vitro.* Propriétés de l'éthylocrinine.

B. Excitants du foie. a) *Acide.* Le mécanisme de son action est calqué sur celui de l'acide sur le pancréas.

b) *Graisses.* Mode d'action excito-sécrétoire.

c) *Peptone.* La peptone injectée dans le sang a une action *excito-excrétoire* (Doyon) qui s'exerce directement sur les voies biliaires. Lorsqu'elle est injectée dans l'intestin, son action est réflexe et *excito-sécrétoire.*

d) *Matières extractives de la viande.* Mode d'action excito-sécrétoire.

e) *Chloral.* Injecté dans le duodéno-jéjunum, il provoque une première sécrétion due surtout à la formation de chloralocrinine et partiellement à une action réflexe ; mais, au fur et à mesure de son absorption, il va exciter lui-même directement le foie.

f) *Bile.* L'action cholagogue de la bile se fait par résorption de certains de ses produits de dédoublement, sans intervention humorale ou réflexe.

C. Excitants de l'estomac. a) *Matières extractives de la viande.* Le mode d'action de ces substances en tant que *succagogues* résulte de la mise en jeu d'un double arc réflexe périphérique et, en tant que *peptogènes*, d'une excitation portée sur l'estomac lui-même à la suite de leur absorption.

b) *Alcool.* Démonstration d'un processus humoral.

D. Excitants de l'intestin. De même que les autres glandes digestives, les glandes intestinales répondent à l'action de certains excitants chimiques.

a) *Matières extractives de la viande.* Introduites dans une anse isolée, elles provoquent la sécrétion de cette anse et d'anses voisines par action réflexe.

b) *Acide.* La sécrétion qu'il produit résulte d'une action à la fois humorale (sécrétine), réflexe, et excito-sécrétoire directe sur la cellule glandulaire.

c) *Savons alcalins.* Ils n'agissent que très peu par action réflexe et surtout par action humorale (sapocrinine).

d) *Alcool.* Son mode d'action paraît semblable à celui de l'acide.

e) *Ether.* Son action est double, réflexe et excito-sécrétoire directe sur la cellule intestinale.

E. Excitants des glandes salivaires. Le mode d'action des acides et de l'éther est exclusivement réflexe, celui de l'alcool est réflexe et peut être humoral pour une faible part.

F. Conclusions. La démonstration de l'existence, à côté de certaines actions humorales, de réflexes ayant leur centre dans les ganglions périphériques du sympathique est une preuve du pouvoir réflexe de ces ganglions.

D'autre part les associations ou *réflexes chimiques* établies entre divers organes par les crinines résultant de l'action de certains excitants digestifs sont d'une haute importance non seulement au point de vue de la digestion, mais encore au point de vue biologique d'une façon générale. Afin de mettre en relief la généralité de ces associations et leur importance dans l'organisme, l'auteur considère, en dehors du domaine de la digestion, un cas particulier où leur effet se manifeste très nettement et qui consiste dans les relations existant entre les organes génitaux et la glande mammaire : ces relations résultent à son avis d'un processus humoral semblable à ceux qui se produisent sous l'influence de certains excitants digestifs ; on peut par exemple en se basant sur des considérations d'ordre physiologique, histologique et clinique, admettre qu'au moment de la grossesse il se forme *dans le placenta* une crinine qui se déverserait dans le sang pour aller exciter directement la mamelle.

[612, 397] [Q 7940]

L'ALBUMINE PEUT-ELLE SE TRANSFORMER EN GRAISSE PAR SIMPLE MACÉRATION

PAR A. SLOSSE,

adjoint à l'Institut Solvay.

§ I.

La formation de la graisse aux dépens de l'albumine est l'un des problèmes les plus importants et les plus discutés de la physiologie.

Jusqu'il y a une quinzaine d'années, on admettait sur la foi des dosages d'*ingesta* et d'*excreta* de CARL VOIT et de VON PETTENKOFER que la portion de la graisse de notre corps, qui ne provient pas directement de la graisse de l'alimentation, dérive en entier d'une transformation chimique de l'albumine organique. Cette transformation de l'albumine en graisse était donc considérée comme un processus nutritif jouant un rôle important dans l'économie animale. A l'appui de la possibilité de cette transformation, on citait d'autres faits : la formation de la graisse du lait, celle du gras de cadavre, la dégénérescence graisseuse dûe à l'empoisonnement par le phosphore, la maturation des fromages, le développement des larves de mouches, celui des embryons de Paludine, etc.

PFLÜGER a montré (1892) que les expériences de CARL VOIT et de v. PETTENKOFER étaient entachées de plusieurs causes d'erreur ou d'incertitude, qui leur ôtaient toute valeur démonstrative ; et que les autres faits sur lesquels on se basait pour admettre la transformation de l'albumine en graisse, étaient ou inexacts, ou susceptibles d'une autre interprétation.

DRECHSEL faisait d'ailleurs observer combien une telle transformation était théoriquement improbable, la molécule d'albumine ne fournissant parmi ses produits de désagrégation, aucun groupement possédant une chaîne continue de plus de neuf atomes de carbone.

Nous renvoyons pour l'historique détaillé de la question à l'article de VOIT : *Gründe für die Entstehung von Fett aus Eiweiss* dans Handbuch der Physiologie de HERMANN. 1881, VI (1), 243-264; à la critique de PFLÜGER. *Ueber die Entstehung von Fett aus Eiweiss im Körper der Thiere.* Arch. f. d. ges. Physiol. 24 Dez. 1901, LI, 229-316 et à nos *Recherches expérimentales sur la formation de la graisse aux dépens de l'albumine*, dans les mémoires de la Soc. des Sciences de Bruxelles, 1904.

§ II. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES.

Les expériences que je vais exposer ont été inspirées par les recherches de K. B. LEHMANN (1) ; mais comme elles évitent une cause importante d'er-

(1) Sitzungsber. der physik. medic. Gesellsch. Würzburg, 1888, 19.

reur, qui avait échappé à Lehmann lui-même, elles me paraissent atteindre une plus grande précision.

Lehmann prélève un poids connu de viande de cheval qu'il divise en deux portions : tandis que l'une d'elles est plongée immédiatement dans de l'alcool absolu, l'autre est cousue dans un sac de mousseline et celui-ci plongé dans un courant d'eau. L'immersion dans l'alcool et l'immersion dans l'eau furent prolongées pendant sept mois et demi. Au bout de ce temps, l'analyse révèle que la quantité de graisse a augmenté considérablement dans la substance immergée dans l'eau.

Sans doute, l'expérience telle que je viens de l'exposer démontre que la graisse s'est formée, mais elle ne permet pas de se faire une idée ni de l'importance de cette formation ni de la nature de la substance aux dépens de laquelle la graisse s'est formée. L'immersion du sac de mousseline dans l'eau courante permet un apport constant de matières étrangères dont il n'est permis d'apprécier ni l'importance ni la nature ; d'autre part, on peut tout aussi bien craindre que lorsque la masse musculaire a commencé à se désagréger, que lorsque l'albumine a commencé à subir la dissociation, des quantités variables de matières, dont il serait arbitraire d'indiquer la quantité, ont pu être entraînées par le courant. La graisse que l'auteur a trouvée n'est pas et ne peut pas être la quantité réelle de graisse formée, elle n'est que la résultante du conflit des deux variables de grandeur inconnue, que nous avons signalées et qui agissent en sens opposé.

On peut en outre objecter encore à l'auteur, que la méthode d'extraction de la graisse qu'il a employée s'exerce d'une manière beaucoup plus efficace dans un cas que dans l'autre. La dissociation de l'albumine, la désagrégation de la chair musculaire, l'éclatement du sarcolemme permettent à l'éther sulfurique de dissoudre facilement et rapidement toute la graisse, dans la substance qui a subi l'immersion dans l'eau. Mais il n'en est pas de même pour le fragment de chair conservée dans l'alcool. L'intégrité de la structure est respectée, et le sarcolemme intact opposant à l'action de l'éther une barrière puissante, l'enlèvement de la graisse est pénible et forcément incomplet, ainsi que Dormeyer et Nerking et Bogdanow l'ont démontré. Il résulte de là que l'expérience de Lehmann ne permet pas la récolte de toute la graisse formée, qu'on ne peut donc en déduire aucune notion précise en ce qui concerne la quantité de cette graisse : l'épuisement du témoin a été forcément incomplet.

Afin d'éviter les causes d'erreurs que je viens de signaler et qui résultent soit de l'apport de matériaux, soit de l'enlèvement de fragments de substance



par le courant d'eau, j'ai placé les substances albuminoïdes, dont je voulais étudier les modifications, dans des sacs de collodion hermétiquement fermés, que j'ai immergés dans de l'eau courante ou dans des vases à macération.

La confection des sacs de collodion est suffisamment connue pour qu'il soit inutile d'insister sur leur mode de préparation; qu'il me suffise de dire qu'il m'a été possible, sans grandes difficultés, de préparer des sacs très volumineux, cubant 50 et même 60 centimètres cubes. J'ajouterai que quelque résistants que fussent mes sacs, je n'ai jamais réussi à en faire la stérilisation ni dans l'autoclave ni même au moyen de la simple ébullition dans l'eau. Le sac devenait cassant et le moindre choc le brisait.

Des essais répétés m'ont démontré que les sacs de collodion ne peuvent résister pendant longtemps dans un courant d'eau; il m'est arrivé à maintes reprises de constater la production de déchirures dans le sac, ainsi que la perte d'une partie du contenu ; j'ai dû forcément renoncer à ce genre d'expériences et me contenter d'immerger mes sacs de collodion dans des auges à macération ; dans ces conditions la solidité des sacs permet de donner aux expériences toute la durée nécessaire.

Un autre motif encore me détermina à préférer la macération dans l'eau stagnante. Le sac de collodion, sans permettre ni l'entrée ni la sortie de substances solides, ne constitue cependant pas une barrière suffisante pour empêcher la sortie de substances albuminoïdes dissoutes. Immerger ces sacs dans l'eau courante c'était expérimenter dans des conditions aussi défectueuses que l'avait fait LEHMANN et m'exposer à des pertes de substances inévitables. L'emploi des auges de macération me permettait, par contre, de récolter, quand même, les petites quantités de substances albuminoïdes qui auraient pu traverser la membrane, et de déterminer sans erreur la quantité de graisse de l'ensemble.

Au bout d'un laps de temps qui a varié de deux à dix-huit mois, j'ouvrais le sac de collodion au moyen d'une lame de platine chauffée au rouge : je vidais le contenu, je lavais soigneusement le sac afin d'éviter toute perte de substance.

L'eau de macération était récoltée et réduite à un petit volume. La substance albuminoïde macérée y était ajoutée : la solution recevait une quantité d'HCl telle que le degré d'acidité atteignait le chiffre de 0,3 °/o et une quantité constante de 1 gramme de pepsine puriss. de GRÜBLER. La masse ainsi préparée était abandonnée à la digestion artificielle dans un thermostat chauffé à 40°.

Après quarante-huit heures, la digestion intégrale, sauf dans un très petit nombre de cas, était terminée, la masse mesurée dans un flacon jaugé, et une quantité aliquote soumise à l'action de l'éther sulfurique bouillant.

Après quelques essais préliminaires j'ai reconnu que l'extraction prolongée pendant cinquante à cinquante-deux heures suffit à enlever la totalité des matières grasses, ainsi que DORMEYER et plus tard NERKING l'avaient signalé.

L'extrait éthéré ainsi obtenu est abandonné à l'évaporation à basse température (25° à 30°), le résidu desséché est lavé une couple de fois au moyen d'eau légèrement acidulée d'acide chlorhydrique, puis desséché dans le vide sulfurique.

L'extrait éthéré desséché est repris dans de l'éther *sec*, la solution éthérée jetée sur un filtre, celui-ci bien lavé au moyen d'éther sec. On récolte la solution éthérée, ainsi que l'éther qui sert au lavage, dans un ballon jaugé, qu'on remplit ensuite jusqu'au trait de jauge. On prélève de cette solution une partie aliquote dont on chasse l'éther par évaporation à basse température ; on dessèche le résidu, jusqu'à constance de poids, dans le vide sulfurique et l'on pèse.

Un simple calcul permet d'apprécier la quantité totale de graisse obtenue.

Avant de terminer ce qui a trait au dosage de la graisse, je voudrais dire quelques mots concernant l'appareil d'extraction que j'ai employé. NERKING a imaginé un appareil qui permet de pratiquer l'extraction de la graisse contenue dans une solution ; cet appareil nécessite une surveillance assidue, et l'on comprend que pour une opération d'une aussi longue durée, ce soit un grave inconvénient. Un appareil à extraction que NEUFELD a imaginé m'a paru présenter de sérieux avantages sur l'appareil de NERKING : la solution qu'il s'agit d'épuiser est maintenue d'une façon constante à la température de l'ébullition de l'éther, condition des plus favorables pour assurer la parfaite et rapide dissolution des matières grasses : l'évacuation de l'éther chargé de graisse s'opère sans secousse, sans l'intermédiaire d'un siphon qui provoque toujours une aspiration plus ou moins violente et l'entraînement inévitable d'un peu de solution aqueuse, et ne nécessite par là même aucune surveillance.

Il ne suffit pas, pour des expériences du genre de celles que j'ai entreprises, de déterminer les variations de la quantité de la graisse pendant la macération, il faut encore pouvoir se rendre compte des modifications qualitatives que la graisse a subies par suite de la macération. Le lecteur comprendra sans peine, d'après l'exposé de la méthode que j'ai suivie, que mes analyses

n'ont mis en œuvre que des quantités minimes d'albumine, et que dès lors le peu de graisse que j'obtenais ne pouvait pas me permettre de soumettre cette substance à tous les essais qui nous mettent à même d'apprécier les modifications chimiques dont elle aurait pu être le siège.

La détermination de l'indice d'iode, des chiffres de HEHNER, de REICHERT-MEISSL, etc., nécessitent une quantité de graisse beaucoup plus considérable que celle que je pouvais m'attendre à rencontrer, j'ai dû me borner à inscrire la température de fusion, ainsi que la température critique de dissolution dans l'alcool, dont CRISMER [1] a récemment indiqué la technique, l'utilité et la signification. Cette méthode, dont les chiffres sont inversement proportionnels à l'indice de REICHERT-MEISSL, ne met en œuvre que deux à trois gouttes de graisse, et me permettait d'obtenir, malgré les petites quantités de graisse dont je disposais, des renseignements sur la nature des graisses formées.

Dans une première série d'expériences je me suis servi de muscles de chien, dont une ébullition prolongée dans l'eau avait enlevé les réserves glycogéniques. Les masses musculaires étaient bien exprimées à la main, et divisées en deux parties : l'une servait immédiatement à l'analyse, l'autre était introduite, sans aucune précaution antiseptique, dans le sac de collodion. Celui-ci bouché immédiatement était plongé dans une auge à macération et conservé à la température du laboratoire pendant un temps qui varia de trois à sept mois.

Je réunis dans le tableau I les résultats obtenus.

Il résulte de l'examen de ce tableau que la quantité de graisse a augmenté dans les masses musculaires pendant la macération. Cette augmentation n'est pas déterminée sur une partie aliquote de la chair musculaire, mais sur la totalité de substance; elle a donc une valeur absolue.

J'espérais pouvoir établir l'origine de cette graisse, grâce à mes expériences ; en effet, j'estimais que l'ébullition prolongée dans l'eau avait enlevé tout le glycogène du muscle : il ne me restait aucun doute que la très minime quantité de glucose dont PANORMOFF a signalé l'existence dans le muscle fut négligeable.

En effet, cette quantité est inférieure à 1 gramme par kilogramme, et il n'est pas douteux que l'eau bouillante ait pu en enlever au moins 75 %. Le glucose restant est d'une importance si minime qu'il me paraît pouvoir être

[1] Bulletin Assoc. belge des chimistes, 1897, X, n°s 8 et 10.

négligé. La graisse dont je constatais la formation, et elle n'est pas douteuse dans ce cas, ne pouvait avoir d'autre origine que les substances albuminoïdes du muscle.

TABLEAU I.

NUMÉROS de l'expérience	Chair fraîche		Chair macérée		DURÉE de la macération	AUGMENTATION de graisse par rapport à la valeur initiale	*Observations*
	Quantité de substance	Graisse %	Quantité de substance	Graisse %			
I	70 gr.	3.4303	15 gr	3.9153	3 mois	14.14 %	
II	50,5 gr	2,9720	—	—	—	—	
III. . . .	65 gr.	5,2175	20 gr.	5.9480	7 mois	14.19 %	Chien abondt nourri
IV* (1) . .	75 gr.	1.9450	50 gr.	2.3380	3 mois	—	Chien curarisé
V*. . . .	53 gr.	2 7311	53 gr.	3.3100	7 mois	21.17	
VI (fibrine).	72 gr.	0.2715	18 gr.	0.3933	6 mois	44.86	

(*) *Observation.* — Dans les expériences marquées d'un astérisque, un troisième échantillon de substance a été prélevé et conservé dans un sac de collodion antiseptique ($HgCl^2$) pendant un temps très long, afin de déterminer si la seule conservation, en dehors de toute destruction de la molécule albuminoïde, n'est pas capable de faire varier la quantité de graisse, et de servir en même temps de moyen de contrôle pour la rigueur des analyses.

Pendant que mes expériences étaient en cours, NERKING (1) démontra que l'ébullition prolongée des muscles dans l'eau enlève à ceux-ci la plus grande quantité du glycogène qu'ils renferment, mais pas la totalité ; la portion de glycogène, qui paraît être insoluble dans l'eau, ne peut être extraite de la masse albuminoïde que par l'action de la potasse caustique.

NERKING a évalué pour la chair du veau la proportion de glycogène, que l'eau seule peut dissoudre, à 72.53 — 66.92 % du glycogène total. Accepter cette notion, et il n'est pas permis de la contester, c'est reconnaître que les masses musculaires que j'avais mises en œuvre dans les expériences que je viens de rapporter contenaient au moins encore de 27.47 à 33 % de glycogène, qui pouvait être l'origine de la graisse dont j'avais constaté la formation.

(1) Joseph NERKING. *Quantitative Bestimmungen über das Verhältniss des mit siedendem Wasser extrahirbaren Glykogens zum Gesammtglykogen der Organe.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1901, LXXXV, 313-319.



La démonstration de Nerking enlève tout crédit à la preuve que je croyais avoir fournie : le premier point seul, l'augmentation absolue de la graisse, reste acquis.

Afin d'apporter la preuve irréfutable que l'albumine peut donner naissance à de la graisse sous l'influence d'un élément vivant, il fallait rejeter comme matière d'expérience tous les tissus animaux dont la complexité recèle encore trop d'inconnues et avoir recours simplement à des substances albuminoïdes pures.

Je me suis servi d'ovalbumine cristallisée, suivant la méthode de Pinkus ; de séro-albumine cristallisée suivant la méthode du même auteur ; j'ai enfin mis en œuvre de la caséine purifiée par la méthode Hammarsten, et j'ai institué au moyen de ces substances une nouvelle série de recherches semblables à celles dont je viens de rendre compte et dont les résultats sont réunis dans le tableau II.

Il résulte des chiffres ci-dessus que la quantité de graisse a augmenté dans des proportions considérables, et que cette fois on ne peut en trouver l'origine que dans la substance albuminoïde.

Tableau II.

NATURE de la substance	SUBSTANCE fraîche.		SUBSTANCE macérée.		DURÉE de l'immersion.
	Quantité employée	Graisse °/o	Quantité employée	Graisse °/o	
Caséine pure.	7,5 gr.	0.0747	4.5 gr.	2.984	8 mois.
Id.	—	—	12.4 gr.	0.687	11 mois.
Séroalbum. cristallisée .	8 gr.	0.5575	19 gr.	3.1900	8 mois.
Id.	—	—	12 gr.	1.5188	12 mois.

La cristallisation de l'albumine est un critérium de pureté que nul ne conteste ; je me suis néanmoins assuré, par les méthodes les plus précises, de l'absence complète de toute substance hydrocarbonée.

C'est donc bien dans la substance albuminoïde qu'il faut voir l'origine de la graisse dont j'ai constaté la formation. Mais, ne l'oublions pas, le milieu n'était pas stérile, et l'intervention des microbes a pu provoquer des phénomènes de synthèse.

En est-il de même si l'on exclut cette intervention ? C'est un point dont

j'ai voulu m'assurer : et j'ai constaté que l'immersion prolongée ne détermine aucune modification dans la proportion de graisse, si les parties immergées sont soustraites à l'action des bactéries. S'il en est vraiment ainsi, si la conservation, quelque prolongée qu'elle soit, ne détermine aucune variation de la quantité de graisse, pourvu qu'aucune cellule vivante ni aucune kinase ne puissent intervenir, n'est-ce point démontrer, ce que la raison nous force d'ailleurs d'admettre, que la production de la graisse est toujours liée à un phénomène de synthèse ; qu'il faut une énergie qui jette dans une combinaison unique les débris de la molécule albuminoïde, ou les radicaux hydrocarbonés provenant des féculents.

Au début de l'exposé de mes recherches personnelles, j'ai fait connaître qu'il m'avait toujours été impossible de stériliser les sacs de collodion par la chaleur, j'ai dû avoir recours aux agents antiseptiques. Mes expériences m'ont démontré qu'une antisepsie puissante seule pouvait faire obstacle à toute transformation ; que dans des expériences un peu longues le toluol, voire même de petites quantités de sublimé, n'empêchent pas la colliquation de l'albumine. En comparant les expériences marquées d'un astérisque avec les expériences signalées dans d'autres tableaux et marquées du même signe, on pourra se convaincre de la rigueur et de la précision de la méthode d'analyse que j'ai suivie.

TABLEAU III.

NATURE de la SUBSTANCE	Substance fraîche		Substance macérée		DURÉE de la macération	ANTISEPTIQUE employé
	Quantité employée	Graisse %	Quantité employée	Graisse %		
Caséine *pure*	7,5 gr.	0 0747	12,4 gr.	0.637	11 mois	Toluol
Id.	—	—	4,5 gr.	0.322	6 mois	15 gouttes sol. sat. sublimé
Séro-albumine cristallisée.	5 gr.	0.1690	5 gr.	0.1612	18 mois	10 cc. sol. sat. sublimé, immergé dans solution 1 % sublimé
Id id. *	8 gr.	0.5575	13 gr.	0.561	9 mois	Id.
Muscles bouillis de chien *	75 gr.	1.945	80 gr.	1.88	3 mois	Id.
Id. id. .	53 gr.	2.7311	54 gr.	2.563	7 mois	Id.

La lecture du tableau III démontre que la quantité de graisse n'a subi aucune variation par la macération en dehors de toute intervention microbienne. Seule, une légère diminution apparaît.

Le toluol et une dose trop faible de sublimé n'ont pas empêché l'infection du milieu et l'attaque de l'albumine.

§ III.

J'ai cherché à me rendre compte de la nature de la graisse formée, pour autant que la quantité de substances, que mes expériences me fournissaient, en a permis l'essai. J'ai exposé plus haut les constantes physiques qui ont servi de base à mes appréciations; je réunis dans un tableau toutes les données que j'ai obtenues.

Il suffit de jeter les yeux sur le tableau IV et de comparer les données obtenues pour la substance fraîche avec les chiffres qu'il faut attribuer aux substances macérées, pour se rendre compte des différences qui existent vraisemblablement entre la graisse préformée et celle qui est de formation nouvelle. Tandis que le point de fusion de la graisse s'élève, la température critique de dissolution dans l'alcool s'abaisse; les indications de l'une et l'autre de ces constantes concordent bien; car on sait que l'augmentation de la proportion des acides gras supérieurs (acide palmitique, acide stéarique) dans une graisse, détermine le relèvement du point du fusion de mélange.

Tableau IV.

NATURE de la substance.	SUBSTANCE FRAICHE.		SUBSTANCE MACÉRÉE.	
	Température de fusion	Température critique de dissolution dans l'alcool.	Température de fusion	Température critique de dissolution dans l'alcool.
Muscles bouillis	31° -32°	—	40°5-41°	17°9
Id.	30°5	52°4	—	—
Id.	32°5-34°	61°1	40°5-41°	12 2
Muscles bouillis (chien curarisé)	25°	76°8	38° -39°	— 7°
Id. id. .	36°4-37°	51°2	40°5-41°	+ 5° à 5°5
Fibrine	—	—	49° -50°	— 7° à — 8°
Séro-albumine cristallisée . .	—	—	49° -52°	+ 12°5 à 13°
Id. id. . . .	—	—	56° -60	+ 6°

On sait aussi que la conservation des graisses, beurres, détermine le relèvement du point de fusion. Salkowski a démontré que cette particularité

était due à la disparition progressive de l'acide oléique, et par conséquent à l'augmentation relative des acides palmitique et stéarique.

On peut s'assurer facilement que la température critique de dissolution dans l'alcool décroît à mesure que la graisse s'enrichit davantage en acides gras. C'est ainsi qu'une graisse dont la température critique de dissolution dans l'alcool était de 17°.9 donnait pour le même alcool une température de 30°, dès que l'on procédait au lavage de la graisse au moyen d'une solution de carbonate de soude. Celle-ci enlève les acides gras et respecte la graisse, et le relèvement de l'indice ne peut dépendre que de l'enlèvement des acides gras supérieurs libres.

Les renseignements que nous fournissent les deux constantes physiques concordent donc à nous faire admettre que la grande partie de la graisse de formation nouvelle n'apparaît point sous la forme de graisse neutre, mais plutôt sous la forme d'acides gras supérieurs.

Nous trouvons à cet égard un appui dans le travail de Jacobsthal. Cet auteur a déterminé isolément la quantité de graisse neutre et d'acides gras dans le fromage frais et dans le fromage conservé, et ses analyses lui démontrent l'augmentation considérable des acides gras (0.2280 à 1.2231 %).

Le mémoire d'Athanasiu nous fournit d'ailleurs un renseignement analogue en ce qui concerne la graisse qui émigre vers le foie pendant l'intoxication phosphorée.

Nous en sommes réduits aux hypothèses en ce qui concerne le mécanisme de la transformation. La réalité de la transformation des hydrates de carbone en graisse ne fait plus de doute pour personne; qu'on admette le mécanisme proposé par Liebig ou que l'on accepte le mécanisme que A. Gautier a imaginé.

En dernière analyse, on peut se représenter le mécanisme de la formation de la graisse aux dépens de l'albumine de la même manière; car il est démontré aujourd'hui que les substances albuminoïdes débarrassées de toute impureté par voie de cristallisation répétée, renferment un noyau hydrocarboné sur lequel la réaction du furfurol, que donnent ces substances, ne laissait subsister aucun doute.

Mais il ne faut point perdre de vue que la quantité de chytosamine, qui existe dans les substances albuminoïdes pures, ne permet pas de croire que la graisse formée provienne uniquement de ce noyau hydrocarboné; il faut donc admettre que cette graisse peut se former par un autre mécanisme. La formation de graisse aux dépens de la caséine, substance dans laquelle

l'absence d'un noyau hydrocarboné est absolument démontrée, nous oblige d'ailleurs à recourir à une autre hypothèse.

Nul n'ignore avec quelle facilité des acides gras inférieurs prennent naissance pendant la colliquation de l'albumine; ce sont de l'acide butyrique, de l'acide valérianique, voire même de l'acide lactique.

Ne peut-on admettre, à l'exemple de Magnus-Levy (1), que cet acide donnerait naissance à une aldéhyde et à de l'hydrogène naissant, et que dans une seconde phase la réaction, réalisant en quelque sorte la synthèse si connue de Perkin, opérerait la fusion de l'aldéhyde naissant avec l'hydrogène naissant pour former des acides gras supérieurs.

Les formules qui suivent schématisent l'hypothèse de Magnus-Levy :

1re phase . . . . . $9C^3H^6O^3 = 9C^2H^4O + 9H^2 + 9CO^2$.

2e phase . . . . . $9C^2H^4O + 7H^2 = C^{18}H^{36}O^2 + 7H^2O$.

Bien que ce ne soient là que des hypothèses, je pense cependant qu'il est légitime de les invoquer, puisqu'elles permettent de comprendre et de nous représenter le mécanisme d'un acte chimique, au sujet duquel nous en sommes encore réduits aux interprétations.

Résumé.

De l'ensemble des recherches que je viens d'exposer, il résulte :

1° Que la macération de substances albuminoïdes en présence d'antiseptiques puissants n'exerce aucune influence sur la quantité de graisse que ces substances contiennent :

2° Que la macération des mêmes substances en l'absence d'antiseptiques, permet le développement des bactéries qui fabriquent, entre autres produits, de la graisse ;

3° Que des substances albuminoïdes *pures*, en milieu non stérile, donnent aussi naissance à de la graisse. Que, dès lors, la formation de la graisse aux dépens des substances albuminoïdes, avec intervention de bactéries, nous paraît être établie d'une façon aussi inattaquable que l'absence de toute possibilité d'un processus semblable en dehors de cette intervention.

(1) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1903, II, 261.

[612.62] [Q 0845]

EXPÉRIENCES PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES SUR LA MATRICE ISOLÉE [1],

PAR LE Dr E. KURDINOWSKI.

(Laboratoire de pharmacologie du Professeur N. Krawkow, à St-Pétersbourg).

POUR entretenir en vie la matrice extirpée, j'ai employé selon la proposition de M. le professeur N.-P. KRAWKOW, le liquide de LOCKE.

Voici en peu de mots le détail des expériences :

On pratique la laparotomie sur une lapine pendant la narcose éthérée. On lie le bout central de l'aorte ; on fixe dans le bout périphérique, immédiatement en dessous de l'origine des artères rénales, une canule reliée par un tube en caoutchouc, avec le réservoir contenant le liquide de LOCKE sous une pression modérée. Une seconde canule introduite dans la veine cave sert à l'écoulement du liquide.

Après le lavage des vaisseaux, on extirpe la matrice avec ses annexes, c'est-à-dire les ligaments larges et ronds, le tissu cellulaire, une portion de l'aorte et de la veine cave, puis on place la préparation dans la chambre humide d'un appareil spécialement construit *ad hoc*. Dans cet appareil, l'utérus est nourri par le liquide de LOCKE et chacune de ses contractions est enregistrée sur le kymographion de LUDWIG.

Pour ranimer complètement la matrice, il faut un temps plus ou moins long ; quelquefois une matrice, et surtout si elle est gravide, se ranime déjà après quelques minutes ; mais généralement, il faut une demi-heure ou une heure de circulation artificielle. Il y a des différences individuelles considérables ; en général, l'utérus gravide est plus sensible qu'un autre ; il commence plus tôt à se contracter, réagit beaucoup plus nettement et se contracte plus fortement et plus régulièrement. Sous des conditions favorables de nourriture, de température, d'humidité etc. (l'appareil donne la possibilité de préciser parfaitement toutes ces conditions), la matrice, probablement sans aucune irritation extérieure, se contracte de la manière suivante : les contractions de la matrice et du vagin ne se produisent pas en général en même temps ; elles sont indépendantes les unes des autres et elles se montrent suivant des périodes presque régulières. Après une heure, ou davantage, la

(1) Cet article est le résumé d'un travail plus étendu qui a paru en russe sous le même titre.

matrice se fatigue; les ondulations de la courbe enregistrée deviennent peu à peu moins hautes et, enfin, elles présentent une direction rectiligne ; après être restée à l'état de repos, la matrice recommence à travailler; en un mot, on observe dans son travail une certaine régularité; c'est aux cornes de la matrice qu'on observe le mieux les contractions péristaltiques qui sont semblables aux mouvements de l'intestin ou du ver de terre et qui débutent ordinairement à l'extrémité abdominale de la corne utérine. Les autres parties de la matrice, les ligaments et les trompes de Fallope se contractent aussi à la manière péristaltique. La durée de survie de la matrice isolée est très variable. Après avoir observé la matrice pendant quelques heures, je l'ai sortie de l'appareil et je l'ai conservée au froid dans un vase rempli du liquide de Locke. Même dans ces conditions, on pouvait ranimer de nouveau la matrice le jour suivant. *Hors de l'organisme la matrice vit ordinairement de 24 à 48 heures. Dans un cas, un utérus gravide survécut 49 heures 40 minutes. Dans deux cas, j'ai étudié dans tous ses détails le mécanisme de la parturition de la matrice isolée.*

J'ai fait 26 expériences physiologiques et j'en tire les conclusions suivantes:

1. La matrice isolée représente un objet propre à l'étude de beaucoup de questions controversées sur la physiologie de cet organe, qui ne peuvent pas être décidées par des expériences sur l'animal vivant.

Par exemple, la question de savoir si la matrice est capable de contractions automatiques ne peut être décidée que par des observations sur la matrice isolée.

2. La matrice, dans toutes les périodes de sa vie sexuelle, est capable d'une activité automatique — contractile; la matrice virginale ne fait pas exception à cet égard.

3. Les contractions automatiques sont exprimées par un graphique présentant des ondulations, qui ont la forme de collines arrondies à leur bout supérieur et qui sont séparées par des périodes de repos presque égales.

4. La matrice réagit parfaitement à des irritations thermiques et mécaniques, sous l'influence desquelles les contractions de la matrice s'accentuent et prennent un caractère tétanique plus ou moins prononcé, qui, sous ces conditions, peuvent souvent produire le vrai tétanos.

5. Le froid et la chaleur agissent sur la matrice avec la même énergie. Il semble que la source des irritations thermiques est moins la hauteur absolue de la température que sa variation relative de quelque part qu'elle provienne.

6. La matrice isolée est peu sensible à l'action de l'électricité.

7. Une matrice isolée se trouvant à la fin de la grossesse est parfaitement capable d'exécuter l'acte de la parturition. En observant ce dernier cas, les contractions du ligament large parfaitement indépendantes et dans le sens du mécanisme de la parturition, complètement conformes au but, attirent l'attention ; du reste, les ligaments larges (comme les ligaments ronds) participent activement, aussi en dehors de la grossesse, à l'activité contractile de la matrice.

8. *Tout ce qu'on observe à la matrice isolée, surtout l'acte de la parturition, nous aidera, jusqu'à un certain degré, à décider de la question la plus intéressante sur la physiologie de la matrice, c'est-à-dire de la question de son innervation.*

Il semble que, dans son activité contractile, la matrice dépende peu des influences du système nerveux central. L'observation de la matrice isolée met au premier plan le rôle important de son innervation locale.

Aussi, dans les expériences pharmacologiques, je me suis servi de la même méthode avec des changements de peu d'importance.

J'ai fait 60 expériences pharmacologiques et j'en tire les conclusions suivantes :

1. Il est évident qu'il est bien préférable d'expérimenter sur la matrice isolée que sur l'animal vivant, car l'organe isolé n'ayant plus naturellement aucune connexion avec le système nerveux central, il est plus facile d'expliquer l'effet des remèdes spéciaux sur la matrice, et surtout de distinguer les effets locaux périphériques et les innervations centrales.

2. L'hydrastinine agit sur la matrice, c'est-à-dire sur son appareil neuromusculaire, en donnant à ses contractions un caractère tétanique et cela sans l'intervention du système nerveux central.

3. L'hydrastinine n'a pas d'influence sur les vaisseaux de la matrice isolée ; les conséquences de cette affirmation sont : A) *que les contractions produites par ce poison ne dépendent pas d'un rétrécissement des vaisseaux*, et

B) que son effet spécial, c'est-à-dire celui de resserrer les vaisseaux, n'est pas obtenu par la voie périphérique, mais par la voie centrale.

4. L'acide sphacélique agit sur la matrice de la même manière que l'hydrastinine ; il n'a pas d'influence sur les vaisseaux de la matrice isolée.

5. L'acide sphacélique, employé sur la matrice de l'animal vivant, produit un graphique de contractions semblable à celui qu'on recueille sous l'influence du même poison sur l'organe isolé. Dans les deux cas, le caractère tétanique des contractions est toujours prononcé.



6. De cette façon, la question compliquée de l'effet de l'ergot sur la matrice s'éclaire un peu, c'est-à-dire dans ce sens que l'ergot (au moins dans sa préparation pure) agit sur la matrice, en évitant la voie centrale, par voie périphérique et en produisant des contractions parfaitement indépendantes du rétrécissement des vaisseaux.

7. *L'adrénaline, déjà en solution très diluée, agit plus énergiquement sur la matrice que les remèdes ci-dessus qu'on considère en général comme spécifiques.* Elle provoque une réaction violente en renforçant beaucoup les contractions de la matrice, en leur donnant un caractère tétanique très prononcé et en augmentant (plus que les autres poisons) l'excitation de la matrice.

8. *Les mêmes expériences avec l'adrénaline sur la matrice d'un animal vivant et sur l'organe isolé de ce même animal donnèrent des courbes de contractions semblables.*

9. L'adrénaline rétrécit très énergiquement les vaisseaux de la matrice isolée.

10. Les poisons narcotiques de la série grasse ont, en proportion, peu d'influence sur la matrice isolée.

11. Seulement les solutions relativement concentrées de ces poisons paralysent l'activité contractile de la matrice en donnant une image de la narcose dans tous ses degrés, analogue à la narcose de l'animal entier.

12. Dans le caractère des contractions de la matrice produites par différentes irritations physiques ou chimiques, on peut observer une grande uniformité.

Les courbes des contractions de la matrice provoquées par des irritations artificielles sont toujours caractérisées par un allongement de la portion descendante de la courbe comparée avec la branche ascendante.

13. Beaucoup de faits observés sur la matrice isolée sont communs à tous les autres organes musculaires lisses. Il en résulte une certaine analogie de la physiologie de la matrice avec la physiologie des autres organes à muscles lisses.

En comparant mes propres observations avec les résultats trouvés dans la littérature, j'obtiens les conclusions suivantes :

1. Les contractions des tissus à muscles lisses sont ordinairement caractérisées par les particularités suivantes : durée du temps latent proportionnellement longue, vitesse très insignifiante de la transmission de l'irritation, caractère péristaltique, grande lenteur, et tendance constante à

se propager par des ondulations excédant beaucoup les limites du lieu où le mouvement a été provoqué.

2. Les tissus musculaires lisses possèdent sans doute la capacité de contractions automatiques parfaitement indépendantes et qui naissent probablement sans aucune irritation extérieure. Ces contractions se distinguent par leur régularité, leur rhythme, et par leur caractère conforme au but. Sur la courbe, elles se présentent comme des ondes régulières, avec une allure symétrique de chaque branche ascendante et descendante. Les contractions automatiques alternent généralement avec des périodes de repos et même dans l'alternance des périodes d'activité et de repos, on peut observer une certaine régularité.

3. Le tissu musculaire lisse réagit parfaitement à des irritations mécaniques (et thermiques); la sensibilité aux irritations électriques, au moins chez l'organe isolé, n'est pas grande. Le muscle lisse est très sensible aux variations rapides de température de quelque part qu'elles viennent. Dans ces conditions, il est facile d'obtenir le tétanos, qui se produit aussi après une irritation mécanique répétée. Les courbes des contractions produites par des irritations artificielles se distinguent par un caractère tétanique prononcé.

4. *Au tissu musculaire lisse isolé, il faut reconnaître une excitabilité propre, automatique et par conséquent une certaine indépendance des influences nerveuses centrales.*



[612 817 1] [Q 4290]

ALTÉRATION DES FIBRES ET FILAMENTS NERVEUX PAR LE CURARE.

PAR A. HERZEN (LAUSANNE) ET R. ODIER (GENÈVE).

I.

On admet généralement que le curare attaque *exclusivement* les filaments terminaux des nerfs moteurs, et *point* ces nerfs eux-mêmes. Un certain nombre de faits sont cependant inconciliables avec cette théorie et indiquent nettement que les fibres des troncs nerveux subissent elles aussi l'action du curare; cette action se manifeste par l'apparition d'une *résistance croissante* des conducteurs nerveux à la transmission de l'excitation et, partant, par un *amortissement* de l'excitation, à une distance de plus en plus courte à partir du point excité. L'un de nous ayant décrit ces faits ailleurs (1), nous nous bornerons ici à en rappeler le principal, extrêmement facile à observer et tout à fait probant.

Si on injecte sous la peau d'une grenouille une *faible* dose de curare, on constate la marche suivante de l'empoisonnement et du rétablissement: la paralysie *débute par les extrémités postérieures*; pendant quelque temps, les membres antérieurs se meuvent encore spontanément, ou en réponse à la compression des doigts, tandis que les membres postérieurs sont *complètement paralysés;* les membres antérieurs se paralysent ensuite à leur tour, mais *les mouvements respiratoires* du plancher de la bouche continuent; enfin, ils cessent aussi (ou s'affaiblissent seulement, sans s'interrompre, si la dose a été très petite). La grenouille, complètement paralysée, manifeste, au bout d'un temps plus ou moins long (selon la dose) les premiers signes du rétablissement: les mouvements respiratoires recommencent s'ils s'étaient interrompus, ou gagnent peu à peu en énergie s'ils s'étaient seulement affaiblis; plus tard, les membres antérieurs commencent à réagir lorsqu'on pince les doigts; encore plus tard, la compression des pattes postérieures produit, outre de vifs mouvements des bras, de petites contractions fasciculaires dans les muscles des cuisses; les mouvements de la jambe et du pied sont *les derniers à se rétablir.*

D'après la théorie orthodoxe de la curarisation (altération exclusive des filaments nerveux terminaux), il faut admettre que le curare attaque plus

(1) HERZEN. Intermédiaire des Biologistes, n° du 5 juin 1898.

rapidement et plus profondément les terminaisons nerveuses des membres postérieurs que celles des bras et surtout que celles du plancher de la bouche. Or, il n'y a aucune raison pour adopter cette explication, au contraire; comme le sang, au fur et à mesure de l'absorption du poison, le distribue simultanément à tout l'organisme, l'envahissement des muscles par la paralysie (ainsi que le retour de la motricité), devraient s'y produire simultanément; c'est ainsi, en effet, que les choses se passent chez le lézard, par exemple.

L'explication hétérodoxe consiste à admettre que si, malgré une altération simultanée de toutes les terminaisons motrices, les muscles de la jambe et du pied se paralysent (chez la grenouille), longtemps avant ceux du bras (et se rétablissent aussi longtemps après ces derniers), c'est parce qu'ils sont reliés aux centres par des conducteurs nerveux *beaucoup plus longs*, de sorte que la résistance à la transmission, créée par le curare, suffit déjà pour y amortir l'excitation, avant son arrivée aux muscles, à un moment où elle ne suffit pas encore pour l'enrayer dans les nerfs *beaucoup plus courts* du bras, et, à plus forte raison, du plancher de la bouche. Chez le lézard, rien de pareil, parce que tous les nerfs moteurs ont chez lui à peu près *la même longueur*.

L'un de nous s'étant beaucoup occupé des altérations que subissent les terminaisons motrices sous différentes influences [1], nous nous sommes proposés d'examiner ensemble si *toutes* ces terminaisons s'altèrent en même temps et de la même manière, chez une grenouille faiblement curarisée. Après avoir étudié les terminaisons motrices normales, extrêmement ténues et délicates chez la grenouille, nous avons fait de nombreuses préparations en prélevant des fragments de muscles de la jambe, du bras et du plancher de la bouche au moment où le train postérieur était déjà complètement paralysé, tandis que le train antérieur se mouvait encore librement.

Nous insistons ici, comme nous l'avons fait ailleurs [2], sur l'importance de la technique dans toute question dont l'étude et la solution dépendent de constatations histologiques. De la valeur de la technique dépend exclusivement celle des résultats obtenus. Après les avoir expérimentées longtemps, nous déclarons avoir une entière confiance dans les méthodes d'imprégnation au chlorure d'or, lorsqu'elles sont convenablement exécutées.

Depuis que nous savons que plusieurs parties du système nerveux ne sont

[1] R. ODIER. La Rachicocaïnisation, Genève, Kündig. 1903, p. 35 à 63.
[2] ODIER, *op. cit.*, ch. III.



pas figées dans une forme immuable, nous concevons quelle importance considérable il y a à surprendre et à fixer dans leur forme ces éléments. Ce résultat est atteint lorsqu'on s'adresse aux solutions de chlorure d'or, particulièrement *l'aurum chlorat. flavum*, lequel contient 53 pour cent d'or. On fait, selon la recommandation de RANVIER, bouillir quatre parties de chlorure d'or à 1 pour cent avec une partie d'acide formique. Dans ce liquide, on plonge pendant une demi-heure de petits fragments de muscles, puis on les lave rapidement à l'eau distillée et on les plonge dans une solution de quatre parties d'eau distillée additionnée d'une partie d'acide formique, où ils peuvent séjourner plusieurs jours. Nous injectons volontiers dans les muscles à étudier quelques gouttes de la solution d'or avant de les exciser. Enfin, il est nécessaire pour les deux solutions que la quantité de liquide soit considérable. Si elle est insuffisante, on s'expose à trouver que les parties centrales des muscles n'ont pas été atteintes par l'or.

Pour qu'une telle préparation soit réussie et valable, la pièce doit, après les manipulations indiquées, présenter une belle coloration *rouge violet foncé.* Les fibres musculaires sont alors très friables. On les sépare sous la loupe en les dissociant au moyen d'aiguilles acérées et on les conserve dans la glycérine acide. Il est recommandé dans les manuels d'éviter soigneusement la dissociation, de peur de dilacérer les nerfs et de changer leur forme et leurs rapports. Nous nous sommes tenus longtemps et scrupuleusement à cette recommandation; finalement nous en sommes arrivés à être fort sceptiques sur sa valeur. En effet, l'examen parallèle des coupes et des dissociations d'un même muscle ne nous a pas révélé les désordres graves dont il est parlé : aussi avons-nous complètement abandonné les premières pour recourir d'une façon systématique et exclusive aux secondes.

Avec l'imprégnation ci-dessus décrite, les nerfs normaux et leurs terminaisons sont colorés en violet foncé et la musculature reste rose pâle.

La moindre altération dans les cylindraxes se traduit par une tache pâle, qui est l'indice certain d'une lésion histologique.

Le curare, comme nous l'avons décrit ailleurs (1), détermine dans les terminaisons nerveuses motrices des modifications structurales différentes, selon que le poison est injecté à dose massive ou à dose thérapeutique, selon que le nerf est fixé pendant la phase d'excitation très courte, ou pendant

(1) ODIER, *op. cit.*, p. 36 et suivantes.

celle de la paralysie. Nous en avons donné les figures provenant de lézards, de rats blancs et de cabris.

Chez la grenouille, la disposition des terminaisons motrices est fort simple : une fibrille nerveuse composée de un ou plusieurs cylindres aborde latéralement une fibre musculaire et se divise en nombreuses ramifications d'un calibre régulier s'étendant à gauche et à droite dans le sens de la longueur pour se terminer chacune par une extrémité libre plus ou moins effilée. Cette disposition se retrouve dans les muscles du plancher de la bouche, du bras, de la jambe et en général partout où existent des faisceaux musculaires longs.

Dans l'empoisonnement curarique, ces digitations *ne sont plus d'un diamètre régulier*. Elles présentent sur leur trajet une série de petits renflements reliés les uns aux autres par un filament aminci.

Or, — et c'est la le fait capital — cette altération apparaît *simultanément* et semble être *identique* dans les muscles du plancher de la bouche et des bras, encore animés de mouvements, et dans ceux des jambes, complètement paralysés.

Si néanmoins le sciatique ne peut plus innerver la jambe, alors que le brachial innerve encore le bras, — sans parler des muscles du plancher de la bouche, dont les mouvements, souvent, ne s'interrompent même pas, et si le train antérieur se rétablit beaucoup plus tôt que le train postérieur, c'est donc que la paralysie curarique ne dépend pas exclusivement de l'altération des terminaisons motrices, mais aussi d'une altération, si petite soit-elle, des conducteurs nerveux eux-mêmes se manifestant, dans l'observation qui nous occupe, par *une augmentation de résistance à la transmission*. Mais il y a d'autres observations qui montrent nettement que l'*excitabilité locale* du nerf est *diminuée* ; cela ressortira de celles que nous citerons dans la seconde partie de cette note ; ici nous signalons seulement la suivante, qui réussit très bien pendant le rétablissement de la grenouille curarisée, grâce à l'extrême lenteur de ce rétablissement :

Lorsque la grenouille commence à faire de petits mouvements avec ses extrémités postérieures, la tétanisation *faible* du sciatique ne produit souvent aucun effet ; *forte*, elle ne donne souvent qu'une seule contraction initiale, énergique, suivie peut-être de quelques trémulations qui vont rapidement en diminuant, et puis plus rien ; à la deuxième ou troisième irritation, on n'obtient pas même cela, — rien du tout.

Ainsi, le curare diminue la conductibilité et l'excitabilité des troncs ner-

veux ; en d'autres termes, il les modifie ou les altère plus ou moins. Cette altération est-elle visible au microscope ?

II.

Nous avons constaté que les terminaisons motrices ne sont pas seules atteintes, comme on le croit généralement ; *la lésion intéresse aussi les fibres à myéline :* en effet, *le cylindraxe,* au lieu de présenter une teinte uniformément violette, est couvert de granulations fines qui sont, de la façon la plus indéniable, l'indice d'une altération anatomique. Celle-ci est prononcée surtout dans le voisinage immédiat de l'expansion terminale et s'atténue au fur et à mesure qu'on s'en éloigne ; on a l'impression que le curare *est absorbé surtout par les filaments terminaux et qu'il remonte le long du nerf.* L'immunité *relative* du tronc nerveux trouverait dans cette circonstance une explication fort plausible.

L'obstacle à l'absorption rapide du curare par le tronc nerveux serait-il constitué par les gaines des fibres à myéline ? Nous avons pensé que, s'il en était ainsi, le curare serait peut-être absorbé par la surface de section d'un nerf. L'expérience nous a parfaitement réussi.

Un sciatique de grenouille, excisé, est lié en deux points et plongé dans une solution de curarine, (1 p. 1000 dans du sérum artificiel). Au bout d'une demi-heure on le prépare : seule la partie moyenne, comprise entre les ligatures, s'imprègne d'une façon continue par l'or ; *les deux extrémités présentent les lésions indiquées plus haut,* et cela d'une façon d'autant plus intense que la portion examinée est plus rapprochée de la surface de section en contact avec la curarine.

Si on laisse le nerf en rapport avec la patte et qu'on plonge dans la curarine seulement son extrémité centrale, on observe, au bout d'un laps de temps qui varie, sans qu'on sache pourquoi, de moins d'1 h. à plus de 6 h., *une diminution de l'excitabilité du nerf,* allant du centre à la périphérie, et finalement l'inexcitabilité complète du nerf tout entier, sauf peut-être un reste, à seuil très élevé, tout près du muscle. On pourrait croire que le nerf est simplement mort, — de mort naturelle ; mais cela n'est pas le cas, car si on le plonge à présent dans du sérum pur, *il redevient peu à peu excitable,* de la périphérie au centre; nous avons, de cette manière, pu supprimer et rétablir l'excitabilité des nerfs à deux et à trois reprises consécutives : sa perte et son retour se font toujours du centre à la périphérie et de la péri-

phérie au centre, — marche qui correspond manifestement à l'augmentation et à la diminution de résistance dans le conducteur nerveux.

Voici un exemple de curarisation relativement rapide (la plus rapide que nous ayons observée) par la section du nerf :

On prépare les deux sciatiques d'une grenouille avec la patte, et on fait plonger les deux nerfs (env. 12mm) l'un dans du sérum pur, l'autre dans la solution de curarine. Au bout d'une demi-heure on les examine : le nerf témoin est extrêmement excitable dans toute sa longueur ; quant au nerf curarisé, son tiers périphérique est à peu près aussi excitable que le nerf témoin; son tiers moyen l'est beaucoup moins, son tiers central beaucoup moins encore, mais avec des irritations très fortes il donne un tétanos complet. Au bout de 2 h., le tiers périphérique du nerf curarisé est encore excitable avec des secousses à peine sensibles à la langue; son tiers moyen (qui n'a pas plongé dans le curare) et son tiers central sont complètement inexcitables, même à des irritations ultramaximales (à bobines entièrement superposées). Le nerf témoin réagit dans toute sa longueur comme au début; son tiers périphérique est beaucoup plus excitable que celui du nerf curarisé.

Voici maintenant un exemple de curarisation extrêmement lente (la plus lente que nous ayons observée) :

On prépare, à midi, les deux sciatiques d'une grosse et forte grenouille avec la patte; pour des nerfs frais, ils sont peu excitables, sauf au départ du rameau crural. On plonge le bout central des deux nerfs (env. 12 à 14 mm.) dans la curarine à 2 pour 1000. A 2 h. ils sont plus excitables qu'au début ; à 4 h. légère diminution d'excitabilité ; à 8 h. du soir ils sont un peu moins excitables, mais ils le sont partout, jusqu'à la section. On les laisse dans le curare, le tout, naturellement, dans une chambre humide.

Le lendemain, à 10 h. du matin, les deux nerfs sont *complètement inexcitables jusqu'à leur entrée dans le muscle*, même à des irritations ultramaximales. On plonge les deux préparations dans du sérum pur. A 6 h. du soir les deux nerfs sont *redevenus excitables dans toute leur longueur*, même à des irritations à peine sensibles à la langue; mais ils le sont *bien plus* dans leur tiers périphérique que dans leur tiers central. On les laisse dans le sérum.

Le lendemain matin, même état; vers le soir, leur excitabilité diminue; pendant la nuit ils meurent.

Ces écarts dans le temps que mettent différents nerfs à s'empoisonner par la curarine sont très curieux ; on ne sait à quoi les attribuer; ils ne dépendent

point de l'état des grenouilles employées, car il y a souvent de très grandes différences entre les deux sciatiques de la même grenouille. Exemple :

On plonge dans la curarine environ 1 cm. des deux sciatiques de la même grenouille; le seuil initial d'excitabilité dans ce centimètre est 17 à 18. Au bout de 4 h. l'un des deux nerfs est *complètement inexcitable*, sauf tout près du muscles; l'autre est encore aussi excitable qu'au début. On les met tous les deux dans du sérum pur ; le lendemain matin celui qui avait si longtemps résisté à l'empoisonnement est mort, tandis que celui qui avait perdu son excitabilité s'est, jusqu'à un certain point, rétabli : il est à présent excitable dans sa moitié périphérique, mais seulement avec un seuil de 8 (irritation à peine sensible à la langue).

D'autres fois, au contraire, plusieurs nerfs provenant de différentes grenouilles perdent leur excitabilité *pari passu*, non seulement dans la curarine, mais (du moins en apparence) aussi dans le sérum pur; de sorte qu'on pourrait croire qu'ils sont tout *simplement morts*; mais il n'en est rien, car les curarisés *ressuscitent* dans du sérum pur, ce qui est manifestement impossible pour ceux qui, dès le début, ont plongé dans le sérum pur. Exemple :

On prépare les sciatiques de trois grenouilles; les 6 nerfs sont extrêmement excitables dans le voisinage de la section : seuil de 17 à 18 cm.; cette irritation n'excite point le centimètre périphériquedu tronc nerveux. L'extrémité centrale de l'un des nerfs de chaque grenouille est immergée dans la curarine, celle de l'autre dans le sérum. Au bout de 6 heures, les 6 nerfs sont un peu moins excitables au bout central : seuil entre 14 et 15; par contre, cette irritation appliquée au ctm. périphérique, provoque à présent de fortes contractions. Au bout de 20 heures, les 6 nerfs sont complètement inexcitables; nous ignorons si, pendant la nuit, les nerfs curarisés ont peut-être perdu leur excitabilité avant les autres; les 3 nerfs curarisés sont alors immergés dans du sérum pur. Au bout de 6 heures ils sont redevenus excitables dans toute leur longueur, avec un seuil de 7 à 8; l'excitabilité est sensiblement plus grande près du muscle que près de la section : les contractions sont beaucoup plus fortes; l'obstacle à l'excitation, ou à la transmission, ou à l'une et à l'autre, est donc bien dans le tronc nerveux (1).

Nous tenons à citer encore l'observation suivante :

(1) M. TONEFF, cand. méd., a fait, au Laboratoire de Physiologie de Lausanne, un grand nombre d'expériences semblables, qui seront publiées dans sa thèse, intitulée : *De l'empoisonnement des troncs nerveux moteurs par le curare.*



	Excitabilité initiale. Près de la section.	Excitabilité initiale. Près du muscle.	Durée du bain de curarine.	Excitabilité. Près de la section.	Excitabilité. Près du muscle.
	—	—	—	—	—
Nerf I.	21	17	2 h.	20	17
„ II.	20	17	4 h.	0	9
„ III.	20	17	6 h.	0	9
„ IV.	19	17	8 h.	0	5

Le nerf I, dont l'excitabilité n'avait point diminué, traité à l'ac. osmique, n'offrait aucune altération appréciable; toutes les fibres des trois autres nerfs étaient, au contraire, profondément altérées, — ce qui semble corroborer l'idée que l'intégrité structurale des fibres ou des filaments nerveux est une condition absolue de l'excitabilité et de la conductibilité; il ne faut cependant pas oublier que le centimètre périphérique des trois derniers nerfs, aussi altéré que le reste, était encore excitable (les n. II et III par des irritations très modérées, à peine sensibles au bout de la langue; le nº IV, il est vrai, seulement par des irritations assez fortes). D'autre part, nous l'avons dit dans la première partie de cette note, les filaments cylindraxiles, à la périphérie, peuvent eux aussi encore fonctionner, pourvu qu'ils soient excités directement, en appliquant l'irritation au muscle, ou que l'excitation leur soit amenée par un nerf capable de conduire, à un moment où ils sont déjà visiblement altérés par le curare absorbé.

Dans un travail qui paraîtra bientôt, où l'un de nous a étudié l'empoisonnement par la tétanine ([1]), on verra que les cobayes vivent pendant plusieurs jours avec des nerfs bien plus altérés qu'ils ne le sont jamais par le curare. Nous avons vu l'inverse : des nerfs *morts spontanément*, ou, plutôt, ayant perdu leur excitabilité, soit dans un bain de sérum pur, soit *in situ* dans une grenouille tuée par destruction des centres nerveux (et avec excision du cœur), n'offrent point d'altération appréciable de leurs fibres. Chose curieuse, les nerfs “ morts „ *in situ* se laissent facilement et rapidement ressusciter, grâce à un bain de sérum : l'excitabilité réapparaît au bout d'une à deux heures, d'abord près des muscles, puis de plus en plus vers la partie centrale du nerf, suivant ainsi une marche inverse à celle de sa disparition. Il va sans dire que rien de pareil n'est possible dans les nerfs ayant perdu leur excitabilité dans le sérum : ils sont irrévocablement morts; en quoi consiste la différence entre eux et les autres?

([1]) ODIER,

Ces faits montrent que le rapport entre la structure et la fonction est beaucoup plus complexe et plus subtil qu'on ne le croit généralement.

Résumé.

Il ressort de l'ensemble de nos observations que les troncs nerveux, ou, si l'on veut, les fibres à myéline, ne jouissent nullement d'une immunité absolue vis-à-vis du curare, comme le prétend la théorie classique, et que leur participation à la production de la paralysie curarique ne peut plus être niée.

Avril 1904.

[612.119] [Q 5110]

LES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

(Étude expérimentale)

PAR RICHARD BLUMENTHAL.

(*Institut Solvay. Bruxelles*).

I. — OBJET ET MÉTHODES D'INVESTIGATION DU TRAVAIL. — ÉTAT ACTUEL DE LA QUESTION.

C'EST aujourd'hui une pratique courante en clinique que d'essayer de recueillir, par l'examen du sang, des éléments sur le diagnostic ou sur la marche d'une maladie. Et cependant, il ne faut pas se dissimuler combien cette méthode est encore entachée d'empirisme. Nous ne sommes nullement fixés sur l'origine, la filiation, l'identité même des cellules hématiques, comme il est facile de s'en convaincre par un court aperçu de l'état actuel de la question ([1]).

L'examen d'une préparation de sang de mammifère montre, outre les globules rouges, des leucocytes de trois ordres : mononucléaires, grands et petits, à noyau sphérique et à protoplasme non granulé, et polynucléaires, dont le noyau est découpé et le protoplasme granulé, constellé de fines granulations neutrophiles ou de grosses granulations éosinophiles. A ces formes leucocytaires hématiques, adultes, viennent s'ajouter des cellules jeunes qui normalement n'apparaissent pas dans le sang. Ce sont les myélocytes granulés, neutrophiles, éosinophiles et basophiles, confinés à la moelle osseuse. Ces points de morphologie sont établis, d'après les beaux travaux d'EHRLICH ([2]) (1879 et s.). Mais quel est le mécanisme de la formation des cellules sanguines ? C'est ici que le désaccord surgit. Chez les animaux supérieurs, le système hématopoiétique se compose de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions lymphatiques. Si la moelle osseuse contient des cellules qui lui sont spéciales (myélocytes granulés), raisonne EHRLICH, il y a lieu d'opposer son

([1]) Il n'entre pas dans le cadre du présent mémoire de traiter ce point d'une façon complète. Un exposé circonstancié se trouve dans le travail que j'ai présenté à la Soc. roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles à la séance du 1er février 1904 (procès-verbal de la Société) et paru dans les *Annales*, même année, fasc. 2 (pp. 1-141).

Il sera utile de s'y reporter pour les détails, surtout ceux d'ordre morphologique.

([2]) Celui qui, par la découverte de la méthode analytique, aussi bien que par ses vues originales ouvrit la voie à toute recherche précise d'hématologie.

tissu, le tissu myéloïde au tissu lymphoïde de la rate et du ganglion, et de scinder les mononucléaires non granulés des polynucléaires. qui dériveraient des myélocytes. D'autres auteurs, parmi lesquels OUSKOW, EVERARD, DEMOOR, EVERARD et MASSART, MARQUEVITCH ont conclu à l'unité leucocytaire. Certains mêmes ont essayé d'identifier les formes jeunes du leucocyte et du globule rouge : c'est du moins l'avis de PAPPENHEIM, de GRAWITZ qui voient dans les cellules sanguines les rameaux divergents d'une souche commune.

La formation du globule rouge adulte n'est pas moins discutée. Suivant les uns, il naît chez les mammifères par expulsion du noyau de l'érythroblaste; d'autres au contraire concluent à sa formation par karyolyse.

Partant de l'idée qu'il était nécessaire d'exagérer l'hématopoièse, si latente chez l'adulte, afin de pouvoir l'interpréter, ROGER, JOSUÉ (1899), DOMINICI (1900, 1901) ont repris le problème par la méthode expérimentale, obtenant, ceux-là, une réaction pseudo-éosinophile de la moelle osseuse par injection de sérum actif, et celui-ci, une réaction myéloïde de la rate, par l'infection typhique et l'anémie prolongée.

Malheureusement ces méthodes sont forcément unilatérales : elles exagèrent, il est vrai, l'hématopoièse, mais elles l'altèrent en même temps. De là des difficultés dans l'interprétation des résultats obtenus.

C'est précisément pour éviter cet écueil que nous nous sommes adressé à une méthode un peu différente.

Nous avons cherché un moyen d'activer l'hématopoièse chez l'animal adulte, tout en lui conservant son allure normale. A cet effet, nous avons suralimenté artificiellement l'animal — grenouille, lapin et souris — par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf. Mais notre recherche ne s'est pas bornée là : il était intéressant d'étudier les changements présentés inversement par la rénovation des cellules sanguines au cours de la soif et de l'inanition, notamment chez des grenouilles non alimentées pendant toute une année. Enfin, pour nous rendre compte de la puissance réactionnelle de la moelle osseuse, de sa vitalité, nous avons essayé de provoquer une hématopoièse chez les grenouilles inanitiées.

Ces recherches, poursuivies pendant une période de deux années, ont porté concurremment sur la grenouille d'une part, le chien, le lapin ou la souris d'autre part, de façon à permettre de saisir avec netteté les phénomènes propres aux batraciens et aux mammifères, et d'éclairer l'histogenèse et la physiologie des appareils hématopoiétiques.

Nous n'exposerons pas ici ce qui a trait à la technique, que nous avons longuement traitée dans le mémoire adressé à la Société des sciences ; nous insisterons simplement sur la multiplicité et la délicatesse des moyens de fixation et de coloration employés, seule garantie de la fidélité des préparations dans un domaine aussi complexe que l'hématologie. Ces méthodes nous ont permis de préciser la structure des cellules étudiées.

II. — L'ARCHITECTURE DU SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE.

Avant d'aborder l'exposé des expériences, jetons un rapide coup d'œil sur l'organisation de l'appareil hématopoiétique chez l'animal normal, ce qui permettra de mettre en lumière les données que nous avons pu recueillir par l'étude statique de la question.

Le système hématopoiétique de la grenouille est relativement simple : moelle osseuse et rate. La rate présente, blottis dans un feutrage conjonctif, des leucocytes mononucléaires non granulés de dimensions diverses, et des globules rouges, le tout enchevêtré sans beaucoup d'ordre. La moelle osseuse, outre ces formes, contient les leucocytes (polynucléaires non granulés chez la grenouille, contrairement à l'opinion de Gaupp), correspondant aux pseudo-éosinophiles des mammifères et des mononucléaires et polynucléaires éosinophiles. Il y a là l'ébauche seulement de l'organisation si complexe de l'appareil hématopoiétique des mammifères. Il y existe pourtant une forme spéciale aux sauropsides qui est aussi charriée par le sang ; c'est la cellule fusiforme, étirée en pointe à ses deux extrémités et pourvue d'un noyau ovalaire.

Pour nous assurer du rôle de l'hématopoièse et de ses fluctuations saisonnières éventuelles, nous avons fait un grand nombre de numérations dans des préparations de rate et de moelle osseuse ; nous en indiquerons les résultats dans nos conclusions.

Afin de ne pas compliquer l'exposé des expériences, nous rapporterons ici la structure des organes hématopoiétiques de *grenouilles que nous avons inanitiées par un jeûne annuel (séjour dans l'aquarium sans aucune alimentation).* Leur poids oscillait entre 9 et 11 gr.; leur taille était de 5-6 cm. de l'extrémité antérieure de la tête au coccyx.

Leur moelle osseuse gris jaunâtre, exsangue, gélatineuse, très peu abondante contient un petit nombre de cellules. Il y a 5 °/₀ de globules rouges adultes; le reste est

constitué par de petits mononucléaires lymphocytes (deux tiers) et de grands mononucléaires (un tiers). La forme nucléolée est extrêmement rare. Très peu de polynucléaires; pas d'éosinophiles. Pas une seule mitose.

La moelle osseuse est dans un état de désorganisation manifeste; elle ne présente plus les espèces cellulaires qui la caractérisent normalement : myélocytes, polynucléaires, éosinophiles et érythroblastes. Elle est tombée dans un état de torpeur complète.

La *rate* s'est mieux conservée.

Elle est constituée par environ quantités égales de globules rouges et de leucocytes mononucléaires. Polynucléaires très rares. Le sang y est donc beaucoup plus abondant que dans la moelle osseuse. Les mononucléaires sont petits, lymphocytes. Un tiers de ces cellules est du type fusiforme.

Les globules rouges, tous adultes, ne sont pas en bon état. La plupart n'ont pas la forme rebondie des globules normaux; ils sont aplatis, comme desséchés, et présentent des contours irréguliers. Très fréquemment, on y voit des encoches curvilignes, exactement concentriques à des leucocytes mononucléaires qui proéminent ainsi à l'intérieur du globule rouge (planche I, fig. III). Il s'agit ici apparemment d'une attaque des mononucléaires dirigée contre les globules rouges, d'une espèce d'érythrophagie dont on peut suivre la marche progressive.

Nous avons pu observer de rares amitoses, notamment une amitose d'un leucocyte polynucléaire.

Les mononucléaires à protoplasme abondant (macrophages) sont très rares; il en existe quelques-uns, soit chargés de pigment sanguin, soit en dégénérescence granulo-graisseuse.

Le système hématopoiétique du lapin comprend la moelle osseuse, la rate et le ganglion lymphatique. La rate est pourvue d'une capsule fibreuse consistante qui irradie à l'intérieur ses travées soutenant tout le lacis conjonctif et comprend deux tissus distincts: l'un, le tissu lymphoïde proprement dit, constitué par une gaîne qui entoure l'arbre artériel et s'épaissit par places en corpuscules de Malpighi, et est constituée par des leucocytes mononucléaires non granulés; l'autre, la pulpe, tissu lacunaire de passage des artérioles aux veinules, faisant office de capillaires et contenant tout naturellement les éléments hématiques (globules rouges et les différents leucocytes polynucléaires).

Le ganglion lymphatique affecte une disposition très analogue : à sa périphérie, enchâtonnés dans la trame conjonctive, s'échelonnent les follicules lymphatiques, composés de mononucléaires non granulés; ils baignent dans des espaces ou sinus de lymphe circulante, où cheminent des leucocytes adultes variés, parmi lesquels les mononucléaires non granulés prédominent. Enfin, la moelle osseuse, (planche 2, fig. XXI) est formée d'un mélange apparemment sans ordre de leucocytes et de globules rouges de toutes les formes et à tous les stades de leur évolution. On y voit des myélocytes et polynucléaires granulés, des mononucléaires non granulés, enfin des cellules géantes de deux ordres : ostéoclastes, à noyaux multiples et mégacaryocytes à noyau bourgeonnant.

Nous avons pu mettre en relief la structure du myélocyte basophile : il comprend un noyau dont le réseau chromatinien entoure un ou plusieurs nucléoles et dont le protoplasme, dont la basophilie est plus ou moins accusée, contient, en nombre variable, de *fines granulations basophiles métachromatiques* (par opposition à celles plus volumineuses des Mastzellen).

Chez la souris, nous signalerons deux points essentiels. C'est d'abord la structure moins différenciée, plus embryonnaire de la rate, qui est due à un moindre développement du tissu fibreux et à une pléthore cellulaire plus grande (planche 2, fig. XIII); ensuite, la présence dans cet organe de cellules géantes identiques à celle de la moelle des os.

III. — Expériences personnelles. Influences des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf.

1re série d'expériences. — A. Grenouille.

Les expériences ont été faites sur des grenouilles vertes qui avaient séjourné deux mois dans l'aquarium, sans être nourries.

Comme l'indique la structure des organes hématopoiétiques et du sang d'animaux témoins, ces grenouilles étaient d'excellents sujets d'expérience : leurs globules rouges sont tous adultes; les leucocytes, dans la moelle osseuse, ont atteint, en majeure partie, le type polynucléaire, c'est-à-dire qu'ils sont arrivés à leur maturité; le nombre d'éosinophiles est très limité; l'hématopoièse est à peu près nulle. Qu'une réaction hématopoiétique vienne à se produire, et elle apparaîtra avec netteté.

Les expériences ont consisté à injecter aux grenouilles une émulsion de jaune d'œuf, préparée en délayant celui-ci dans moitié son volume d'une solu-

tion aqueuse de NaCl à 0.6 °/₀, avec toutes les précautions aseptiques. Après incision très limitée de la peau du flanc, une injection est faite dans le péritoine au moyen d'une pipette de verre stérilisée; puis la plaie est refermée à l'aide d'un peu de collodion, pour éviter que le liquide introduit ne s'en échappe immédiatement. Jamais il ne s'est produit de suppuration, et, de ce fait, aucune expérience n'a dû être rejetée.

La première injection est de 2 c. c.; les suivantes de 1 c. c. seulement. Elles sont répétées tous les jours ou tous les deux jours pendant un temps variable; l'animal est sacrifié un ou deux jours après la dernière injection.

Voici un tableau rendant compte des expériences faites, et indiquant l'allure du poids chez les grenouilles en expérience.

Variations en poids constatées chez des grenouilles injectées au moyen de vitellus.

Numéro.	Nombre d'injections.	1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	5e jour	SACRIFIÉE LE
		Poids	Poids	Poids	Poids	Poids	
10	1	20.7°	24	»	»	»	2e jour, 1 jour après l'injection.
17	1	53.5°	56.7	»	»	»	Id.
5	1	28 7°	»	30.1	»	»	3e jour, 2 jours après l'injection.
13	1	25 6°	29	29.7	»	»	Id.
11	2	25.2°	27.5°	29.7	»	»	3e jour, 1 jour après la dernière injection.
15	2	32°	36	32°	35.4	»	4e jour, 1 jour après la dernière injection.
4	2	41.5°	»	45°	44.5°	»	Id.
14	3	26°	29.7°	28.2°	32	»	Id.
3	3	48°	48.1°	47.3°	47.5	»	Id.
16	4	42°	43.5°	44.4°	46.5°	50 5	5e jour, 1 jour après la dernière injection.
12	5	25.4°	28°	28.5°	31.8°	35°	Morte quelques instants après injection, et autopsiée au moment même.

Les astérisques indiquent les injections faites.

Ce tableau montre, qu'à part une seule grenouille, toutes ont augmenté de poids, jusqu'à même 10 grammes en l'espace de cinq jours, c'est-à-dire de plus du tiers. L'accroissement moyen a été de un cinquième à un septième du poids.

Nous nous bornerons à citer un protocole-type pour chaque série d'expériences; pour le compte-rendu détaillé, le lecteur voudra bien se reporter au travail in-extenso.

Grenouille n° 5. — Pas d'exsudat dans le ventre. Moelle osseuse jaune. Rate volumineuse, de couleur jaune orangée.

Sang d'aspect et de coloration normale.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse.* — Fond chargé de granulations de jaune d'œuf clairsemées. colorées en rouge foncé. (Planche 1, fig. 5). Globules rouges : 10 %. Leucocytes : 90 %, comprenant sur cent cellules : 1 % de cellules fusiformes ; 50 % de grands mononucléaires à nucléole plasmatique ; 25 % de lymphocytes ; 20 % de formes de transition, dont 2 % ont phagocyté ; 4 % d'éosinophiles Eosinophilie marquée Parmi les gros mononucléaires, 2 % de mitoses. Les lymphocytes ont gardé leur grandeur normale, ainsi que les globules rouges. Les autres leucocytes ont augmenté leur protoplasme.

La répartition des cellules est modifiée par rapport à une moelle témoin : il y a beaucoup plus de leucocytes, tandis que le nombre des globules rouges a considérablement diminué. L'augmentation a porté surtout sur de gros mononucléaires à nucléole plasmatique (¹) (50 %), ainsi que sur les éosinophiles. Ceux-ci sont de deux ordres : les uns, petits polynucléaires ordinaires; les autres, grands mononucléaires à fines granulations éosinophiles remplissant plus ou moins complètement le protoplasma cellulaire, et réparties surtout à la périphérie de la cellule. Entre les gros mononucléaires non granulés, à nucléole plasmatique, les gros mononucléaires à fines granulations éosinophiles et les polynucléaires éosinophiles existent tous les stades de transition. Il y a, en outre, des leucocytes mononucléaires chargés de jaune d'œuf.

Les polynucléaires typiques manquent presque totalement.

Rate — Fond chargé de jaune d'œuf. L'affinité tinctoriale des grumeaux de vitellus est modifiée par rapport à des préparations-témoins.

Globules rouges : 45 %. — Lymphocytes : 50 %. 1 % de mononucléaires volumineux, mais non nucléolés. Eosinophiles rares. Quelques cellules fusiformes. — La phagocytose est faible ; la forme lymphocyte prédomine.

Sang — Pas de modifications. Dans d'autres moelles osseuses, le nombre d'injections se multipliant, la quantité de vitellus qui se dépose augmente : d'où intensité de la phagocytose. et aussi, par suite de l'hypernutrition, formation de globules rouges (Grenouille n° 4).

(¹) La signification de cette cellule sera indiquée quelques lignes plus bas.



Voici le tableau d'ensemble des modifications obtenues :

Le jaune d'œuf en émulsion injecté dans le péritoine passe dans le mésentère et de là dans les lymphatiques généraux. Il s'éparpille aussi bien dans la nappe mésentérique même que dans les vaisseaux lymphatiques, où il attire les gros mononucléaires. Il atteint ainsi les voies lymphatiques collectrices et se déverse dans le sang, où il ne persiste pas : il va s'accumuler dans la rate. Ce fait se produit avec une très grande rapidité, car des grenouilles sacrifiées une demi-heure après avoir été injectées présentaient une rate déjà infiltrée.

Le jaune d'œuf n'est pas ou peu solubilisé dans le sang; les cellules péritonéales n'ont pas non plus exercé sur lui une action digestive suffisante pour empêcher sa pénétration et lui ont permis de passer à travers leurs interstices. C'est dans la rate seulement qu'il sera absorbé efficacement, attaqué par les leucocytes mononucléaires, en même temps qu'il y subira une altération chimique, extracellulaire, plus tardive, et reconnaissable à son changement d'affinité tinctoriale.

Les injections se répétant, la rate ne suffit plus à maintenir le jaune d'œuf; il diffuse dans le sang, où il est décelé aisément, et dans la moelle osseuse, où il est suivi par les cellules phagocytaires, provoquant ainsi une inflammation aseptique.

L'appel, exercé sur les leucocytes tant du côté de la rate que de la moelle osseuse, aboutit à une dysémie, une hypoleucocytose hématique temporaire, d'une durée de deux jours environ dans les conditions où je me suis placé.

Si l'introduction du jaune d'œuf a provoqué du côté de la rate une grande activité phagocytaire, afin d'éliminer le corps étranger, l'effet est sensiblement différent sur la moelle osseuse : le milieu anormalement nutritif provoque l'épanouissement cellulaire, en même temps que l'apparition en masse de grandes cellules mononucléaires d'un type spécial, sur lesquelles nous aurons à revenir dans peu d'instants. Celles-ci se multiplient abondamment, et, vu la faible quantité de polynucléaires typiques permettent seules, à un moment donné, de distinguer sûrement la moelle osseuse de la rate. En même temps, il y a production d'une forme cellulaire non constatée à l'état normal : c'est un gros mononucléaire à fines granulations ayant toutes les affinités colorantes de l'éosinophile, qui existe précisément dans les moelles osseuses où s'est produit une éosinophilie manifeste. Chez les grenouilles où la phagocytose a dépassé son maximum, où l'animal s'est rendu maître de cette

invasion de matériaux nutritifs, de nouvelles formes cellulaires se multiplient dans la moelle osseuse, cellules entièrement distinctes des leucocytes et qui montrent des liens de parenté évidents avec les globules rouges.

Quand l'hyperplasie des organes hématopoiétiques s'est faite, que le nombre des leucocytes aussi bien que des hématies s'est notablement accru, le sang redevient abondant, il y a une hyperleucocytose très nette (environ 3-4 fois plus de leucocytes que chez les animaux témoins). Les phénomènes produits par l'injection du jaune d'œuf ont donc une certaine ressemblance avec une infection.

Un fait intéressant se dégage de l'étude comparative de la courbe des poids des grenouilles en expérience et de l'état de leur système hémolymphatique : il y a un parallélisme frappant entre l'hématopoièse, l'éosinophilie, l'efficacité de la phagocytose et les variations de poids de l'animal considéré. C'est ainsi que la grenouille, chez laquelle la série d'injections n'a abouti qu'à une perte de poids, possède des organes hématopoiétique où la régénération cellulaire est nulle, où la phagocytose est peu accusée.

Quelques-uns des points signalés appellent plus spécialement l'attention. Nous n'insisterons pas sur les modifications qui se produisent au sein des leucocytes mononucléaires qui ont phagocyté du jaune d'œuf: il suffira d'un coup d'œil sur la fig. IX de la planche 1 et de la lecture de l'explication des figures.

Occupons-nous plutôt des faits relatifs à l'hématopoièse.

La leucopoièse dans la moelle osseuse est liée à l'existence d'une cellule que nous décrivons comme suit : c'est un gros mononucléaire, à noyau sphérique, dont le fin treillis chromatinien s'enlace autour d'un nucléole plasmatique ; la rate en est dépourvue. Aussi bien par la finesse de la structure nucléaire que par sa forme, cette cellule se caractérise comme un leucocyte jeune. (Planche 1, fig. V et X.)

Le fait que ces cellules présentent tous les stades de transition vers les leucocytes polynucléaires, qu'elles existent en abondance dans les moelles où l'hyperplasie est considérable, que ce sont elles qui y fournissent presque toutes les mitoses des leucocytes, enfin, leur structure de cellules jeunes me conduisent à voir en elles les cellules originelles des leucocytes de la moelle osseuse, les *myélocytes* de la grenouille.

Mais elles ne sont pas seulement la souche de leucocytes non granulés.

Chez les grenouilles dont la moelle a atteint son maximum d'activité, il existe des cellules mononucléaires dont le noyau présente tous les caractères de ces myélocytes, et dont le protoplasme contient de fines granulations sphériques qui ont exactement les mêmes affinités tinctoriales que les éosinophiles, dont elles ne diffèrent que par le moindre volume. A côté des cellules que nous venons de décrire, il en existe d'autres dont le noyau est vésiculeux, et les granulations plus volumineuses. A mesure que se produit la maturation nucléaire, les granulations, primitivement très ténues et disséminées à la périphérie seulement de la cellule, gagnent en volume et remplissent le corps protoplasmique tout entier. (Planche 1, fig. XI.)

On est ainsi amené à voir dans le myélocyte non seulement l'origine des leucocytes non granulés, mais aussi des cellules éosinophiles (1).

Ce qui frappe dans l'étude des cellules spléniques, c'est la production des grandes cellules phagocytaires par augmentation du protoplasme des lymphocytes. Il est très aisé de suivre le gonflement progressif de la cellule, à mesure qu'elle englobe du jaune d'œuf, jusqu'à acquérir parfois un volume tel qu'elle éclate, disséminant tout autour d'elle les boules vitellines qu'elle contenait. D'autre fois, l'évolution est différente; plusieurs de ces cellules se fusionnent l'une à l'autre, tout en conservant l'indépendance de leurs noyaux : il se produit ainsi une cellule géante très analogue à celle de la moelle osseuse du mammifère ou à celle du tubercule. (Planche 1, fig. VI.)

L'érythropoïèse, peu accessible à l'observation chez des grenouilles normales, qui permettent à peine d'apercevoir çà et là l'une ou l'autre forme jeune du globule rouge, a atteint chez certaines grenouilles une intensité suffisante pour montrer toute la filiation des hématies : sa forme originelle, distincte du lymphocyte, est une cellule arrondie dépourvue d'hémoglobine. (2). L'érythropoïèse se limite à la moelle osseuse, car l'érythroblaste primitif n'existe que là.

La série érythrocytaire se distingue aisément des cellules fusiformes; celles-ci sont plus élancées, le noyau est peu chromatique et très allongé, les

(1) On pourra retrouver par ailleurs la discussion approfondie de cette interprétation (Ann. Soc. Sc. nat. et méd., 1904, fasc. II, p. 52); d'une façon générale nous nous limitons ici dans l'exposé des expériences à l'énoncé de nos résultats. Nous n'insisterons pas davantage sur la formation du leucocyte à noyau annulaire dont rend compte la fig. X, nos 23-28. (Planche 1.)

(2) L'évolution de l'érythroblaste est rendue par la fig. VIII de la planche 1.



extrémités sont étirées en pointe; enfin, ces cellules ne contiennent pas d'hémoglobine, dont l'hérythroblaste fusiforme est déjà pourvu.

B. — *Souris.*

De l'étude des organes hématopoiétiques normaux de la souris, il résulte un fait intéressant : c'est l'existence, dans la rate, de cellules géantes. Envisageant, d'autre part, la structure moins différenciée de cet organe, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible, plus peut-être que chez le lapin, de provoquer une réaction hématopoiétique dans la rate de souris. Nous espérions en même temps obtenir ainsi des faits de nature à préciser la formation de la cellule géante.

L'expérience a été faite dans les mêmes conditions que chez la grenouille, d'une façon complètement aseptique. Les injections de 1 c. c. chacune furent répétées tous les jours.

Le tableau suivant renseigne sur la marche des expériences :

Variations en poids constatées chez les souris injectées au moyen de vitellus.

Numéro	Nombre d'injections	1er jour Poids	2e jour Poids	3e jour Poids	4e jour Poids	5e jour Poids	6e jour Poids	7e jour Poids	8e jour Poids	9e jour Poids	10e jour Poids	11e jour Poids	SACRIFIÉE LE
4	1	22.5*	22.8*	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2e jour
3	2	22.2*	22.6*	22.6	»	»	»	»	»	»	»	»	3e jour
5	3	21.9*	22.9	22*	22*	»	»	»	»	»	»	»	4e jour *
6	4	22.5*	22.3	22.8*	22.8*	22.9*	23.7	»	»	»	»	»	6e jour
2	6	20*	19.2*	20*	19.4*	19.8*	19.5*	20.2	»	»	»	»	7e jour
1	9	22.2*	20.6*	20.7*	21.4*	22.5*	21*	21.8*	22.4	22.2	22.6*	22.6	11e jour

* Autopsiée immédiatement après l'injection.

Les astérisques indiquent les injections faites.

Ici, aucune expérience n'a été négative, toutes les souris ont présenté une augmentation de poids, de 1gr2 maximum, qui s'est parfois instituée après certaines fluctuations.



Souris n° 1. — La rate est sensiblement augmentée de volume (du double).

Examen microscopique. — La réaction macrocytaire est poussée très loin ; il y a 50 % de macrophages, dont 10 % de volume très grand (quatre à cinq fois plus grand que le lymphocyte). Les lymphocytes typiques sont rares. La plupart s'entourent de protoplasme, qui, ici, est légèrement acidophile. Entre les lymphocytes et les grands macrophages existent toutes les formes de transition.

Les grands macrophages sont les uns mononucléaires ; d'autres deviennent vésiculeux ; d'autres encore, annulaires, par l'existence d'une petite vacuole qui apparaît au centre du noyau. Des macrophages à granulations graisseuses sont abondants. Mitoses très nombreuses (1/500 des leucocytes environ) ; un très grand nombre de cellules sont, en outre, sur le point de mitoser, comme le démontre la netteté de leur structure nucléaire. Les petites mitoses correspondent aux lymphocytes; les grandes, en majorité, aux macrophages. (Planche 2, fig. XVI).

Il y a dans cette rate une très grande variété de formes, une mobilité de l'aspect du noyau, présentant tantôt des nucléoles, tantôt des traînées chromatiques qui le sillonnent. Cette rate est en pleine hématopoïèse.

Les globules rouges sont presque absents.

Sur une coupe, on constate que la structure normale de la rate est effacée ; c'est à peine si l'on devine encore par places les anciennes limites entre les deux espèces de tissu. Il n'y a plus ni follicules ni pulpe. La rate toute entière forme un vaste amas de mononucléaires en voie d'évolution macrocytaire ou au stade de mitose. L'aspect est celui d'un organe embryonnaire. (Planche 2, fig. XIV). Par contre, la moelle osseuse a été très peu affectée ; elle ne montre pas de variations notables.

Le sang a présenté des fluctuations dans la teneur en globules blancs, aboutissant à une hyperleucocytose marquée, terminale, ayant surtout porté sur les mononucléaires.

En résumé, les modifications obtenues ont été les suivantes : une infiltration mononucléaire de la rate, suivie d'une réaction macrophagique et d'une hématopoïèse intenses, au point de ramener la rate à un aspect embryonnaire. La prolifération cellulaire a porté exclusivement sur les leucocytes mononucléaires et les cellules géantes, dont le mode de formation aux dépens de mononucléaires fusionnés a pu être suivi (planche 2, fig. XVIII). Il n'y a pas eu production de globules rouges ou de leucocytes granulés.

C. — *Lapin.*

Les lapins qui ont servi aux expériences étaient des animaux adultes du poids de 2 kilogrammes environ. Le jaune d'œuf, préparé toujours dans les mêmes conditions, fut injecté aux doses indiquées par le tableau ci-dessous.

Un coup d'œil sur ce tableau montre que le lapin réagit au vitellus d'une

façon beaucoup plus capricieuse que la grenouille ou la souris. En effet, dans un tiers des cas, des augmentations temporaires en poids furent obtenues. Dans un tiers des cas, l'augmentation se maintint. Dans un tiers des cas, enfin, l'animal diminua en poids dès le début.

Variations en poids constatées chez des lapins injectés au moyen de vitellus.

NUMÉROS	NOMBRE d'injections	1er jour		2e jour		3e jour		4e jour		5e jour		6e jour		7e jour		8e jour		9e jour		10e jour		11e jour		SACRIFIÉ LE
		Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	Poids	D	
1	1	1600	25	1640	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2e jour, 1 jour après l'injection.
2	2	1630	18	1580	»	»	9	1440	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	4e jour, 1 jour après la dernière injection.
3	5	2320	25	2330	16	2490	15	2360	12	2370	16	2420	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	6e jour, 1 jour après la dernière injection.
4	3	2100	15	2050	»	1950	7	1930	»	1990	7	1960	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	6e jour, 1 jour après la dernière injection.
5	5	2170	25	2030	16	2000	16	1900	16	1810	16	1770	»	1700	»	»	»	»	»	»	»	»	»	7e jour, 2 jours après la dernière injection
6	7	2220	15	2190	»	2010	»	2100	7	2120	7	2090	7	2170	7	2110	5	2110	»	2090	5	1970	»	11e jour, 1 jour après la dernière injection

D = dose injectée.

Lapin n° 3. — Cinq injections. Autopsié un jour après la dernière injection.

L'animal a très bien supporté les injections. — Ventre dépourvu d'exsudat. — L'épiploon est tacheté de plaques jaunâtres. Les lymphatiques s'y dessinent nettement en traînées blanc jaunâtre. Au niveau de l'épiploon gastro-hépatique, vésicules de lymphe. — Chaîne ganglionnaire mésentérique très prononcée. Aspect du carreau : les ganglions s'échelonnent vers la racine du mésentère. — Rate considérablement augmentée de volume : elle atteint une grandeur double de la normale. Sur une section, elle se montre gorgée de sang, et présente des corpuscules qui atteignent 2 millimètres de diamètre. — Moelle osseuse peu sanguinolente. — Foie extrêmement friable : il s'effrite sous le doigt.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse épiphysaire.* — Globules rouges, 52 % dont 20 % d'érythroblastes. Globules blancs, 48 %, partagés comme suit : mononucléaires, 20 %; myélocytes basophiles, 23 %; myélocytes neutrophiles, 40 %; myélocytes éosinophiles, 3,5 %; polynucléaires, 13,5 %.

Mitoses très fréquentes : parmi les leucocytes, 1 % de grandes mitoses de myélocytes basophiles pour la plupart, et de mononucléaires non granulés. Il existe également des mitoses d'érythroblastes, mais en petit nombre. De très rares mononucléaires, provenant de la rate, ont phagocyté du vitellus.

La coupe permet de constater l'hypertrophie du tissu. Les grandes cellules graisseuses ont diminué en nombre par rapport à une moelle normale. Par contre, il y a pléthore de leucoblastes et aussi d'érythroblastes.

Au total, cette moelle, en pleine hématopoièse, comme l'indique l'abondance des mitoses, est le siège d'une réaction pseudo-éosinophile très intense et d'une réaction éosinophile accentuée (3,5 % de myélocytes-éosinophiles). Ces modifications s'étendent également à la moelle diaphysaire, tout en s'y atténuant (Planche 3, fig. XXIII et XXVI).

Rate. — Abondance du sang, évidente par le grand nombre de globules rouges et de polynucléaires éosinophiles et pseudo-éosinophiles : 15 % des leucocytes. La moitié des mononucléaires, qui forment le restant des leucocytes, appartiennent au type macrophage. Mononucléaires graisseux rares. Pas de mitoses.

Sur une coupe on constate l'augmentation de volume du corpuscule de Malpighi. Celui-ci ne contient que peu de mononucléaires volumineux; ils sont surtout abondants dans la pulpe, où circulent en abondance globules rouges et polynucléaires.

Les corpuscules de Malpighi sont totalement privés de cellules granulées.

Ganglion lymphatique. — Celui dont nous allons parler est l'un des ganglions développés au niveau du mésentère. Il est en pleine hématopoièse, puisqu'il contient des mitoses très nombreuses.

La distinction entre les follicules et les sinus est difficile, tant la densité du tissu est devenue grande. Au fort grossissement cependant, la différence apparaît, non pas à cause d'une architecture différente, mais à cause des espèces de cellules contenues. Les follicules sont composés d'une façon presque exclusive par des cellules

non granulées : ce sont des mononucléaires de petite taille, lymphocytes, et, en moindre quantité macrophages. La pulpe comprend de gros mononucléaires non granulés, des polynucléaires pseudo-éosinophiles et surtout éosinophiles très abondants. Comme dans les follicules, il s'y trouve un très grand nombre de mitoses.

La disposition des cellules granulées par rapport au tissu propre, les follicules, indique nettement que ces cellules sont dues à une infiltration; on peut, en effet, en suivre les traînées depuis la capsule, depuis le point d'abouchement des voies lymphatiques au ganglion, jusqu'au cœur de l'organe.

Ganglion lymphatique. — Nous rapporterons ici la structure de l'un des ganglions très volumineux (1cm5 de diamètre) formé au niveau du mésentère périphérique, chez des lapins ayant subi des injections plus nombreuses (Lapin nº 6).

Numération : 33 °/₀ de globules rouges, 26 °/₀ de petits mononucléaires non granulés, 38 °/₀ de grands mononucléaires non granulés, 3 °/₀ de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles.

La capsule, considérablement épaissie (elle atteint par endroits, trois à quatre fois l'épaisseur normale), contient beaucoup de tissu conjonctif jeune et de fibres élastiques. Un grand nombre de leucocytes mononucléaires l'infiltrent; par places, il existe des accumulations de ces cellules, formant de petits nodules sphériques qui se fusionnent au tissu ganglionnaire : par l'apport de leucocytes, qui s'organisent en petits follicules lymphatiques, le ganglion s'accroît sans cesse.

La capsule pénètre profondément l'organe au moyen de travées, qui dessinent des lobules.

La zone folliculaire se délimite à peine. De ci, de là, on distingue les anciens follicules à leur tissu serré et à leurs noyaux très chromatiques. Mais dans une grande partie de l'organe, reconnaître les follicules devient chose impossible. Ils sont réduits à l'état de traînées et s'imbriquent dans le tissu des sinus, très dense lui aussi et, par endroits, prépondérant.

Le tissu folliculaire est composé de petits et de grands mononucléaires non granulés et contient un nombre très considérable de mitoses.

Le territoire des sinus contient abondamment, outre les mêmes variétés de cellules, des mononucléaires de très grand volume, entourés d'un protoplasme considérable. La zone périfolliculaire sous la capsule en est particulièrement pourvue. A ce niveau, elles sont chargées de granulations graisseuses de dimension variable, qui les remplissent plus ou moins. On y constate toutes les transitions entre elles et des cellules géantes qui atteignent jusqu'à vingt ou trente fois la dimension des mononucléaires, sont chargées de granulations graisseuses disséminées à la périphérie de la cellule et contiennent un grand nombre de noyaux identiques à ceux des gros mononucléaires. Il est facile de suivre la formation de telles cellules géantes : comme chez la grenouille et la souris, elles se constituent par confluence de macrophages. Fréquemment, on constate dans leur intérieur des leucocytes, mononucléaires ou polynucléaires qui ont été englobés.

Mais ces syncyties ne siègent pas seulement à la périphérie de l'organe, immédia-

tement sous la capsule et dans le voisinage des travées conjonctives. Il en existe, à des stades divers de formation, au cœur même de l'organe. Elles se constituent ici de la même façon, aux dépens des gros mononucléaires des cordons folliculaires.

Nous avons recherché si l'explication de la structure du ganglion n'était pas donnée par les modifications survenues du côté du péritoine, et notamment de l'épiploon, qui avait paru notablement changé à l'examen macroscopique : la coupe le montre considérablement épaissi, présentant comme tissu fondamental un feutrage de fibrilles conjonctives et de cellules de formes diverses, losangiques ou polygonales (1). Dans les mailles de ce réseau circulent des leucocytes, en majorité petits et grands mononucléaires non granulés. La phagocytose est extrêmement active : les cellules endothéliales, qui délimitent l'épiploon vers la cavité séreuse, aussi bien que les cellules polygonales et les gros mononucléaires, sont chargées de granulations graisseuses, produit de transformation du vitellus. La multiplication est abondante, surtout dans les cellules fixes, qui entrent en mitose avant d'avoir utilisé leur graisse. (Planche 3, fig. XXV, XXVIII, XXIX.)

Un coup d'œil d'ensemble sur les réactions provoquées chez le lapin par les injections de vitellus nous montre que le ganglion lymphatique (2) a exagéré son activité leucopoiétique.

La rate est restée inactive. Elle s'est bornée à subir une infiltration hématique (polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles) et lymphatique (mononucléaires non granulés, augmentation de volume du système folliculaire). Le ganglion et la rate ont été le siège d'une réaction macrophagique intense.

Si le ganglion exagérait sa production en mononucléaires non granulés, la moelle osseuse a pourvu à la genèse des cellules granulées. L'érythropoièse n'y a pas augmenté. La leucopoièse a surtout porté sur les cellules pseudo-éosinophiles, et dans les cas favorables, — ceux où l'animal a augmenté de poids sous l'influence des injections — une réaction éosinophile a été obtenue.

Ces préparations sont donc précieuses pour l'étude des relations qui peuvent exister entre les fines granulations métachromatiques et les pseudo-éosino-

(1) Voir aussi la note publiée à ce sujet dans FERNAND HEGER, *Contribution à l'étude expérimentale des fonctions du grand épiploon* (Ann. de la Soc. des sc. méd. et nat. Bruxelles. XIII. 1904).

(2) Ces constatations ne s'appliquent évidemment qu'aux ganglions entrés en réaction, c'est-à-dire à ceux de la cavité abdominale (mésentère).

philes et les éosinophiles. Elles démontrent que la granulation métachromatique est le stade jeune de la granulation pseudo-éosinophile. (Planche 3, fig. XXXI), alors qu'au contraire, la granulation éosinophile n'en dérive point ; outre qu'elle existe chez la grenouille, bien que cet animal ne possède pas de myélocytes à granulations métachromatiques, on ne constate chez le lapin aucune forme de passage entre ces deux granulations.

Une preuve décisive de l'indépendance originelle de la granulation éosinophile vis-à-vis de la basophile métachromatique, c'est la coexistence et l'évolution contraire de ces deux espèces de granulations dans les formes jeunes des leucocytes éosinophiles du lapin. (Voir planche 3, fig. XXXI et l'explication des planches).

Les mononucléaires à protoplasme abondant (macrophages), sont très rares ; il en existe quelques-uns soit chargés de pigment sanguin, soit en dégénérescence granulo-graisseuse.

2e série d'expériences. — D. *Influence des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf sur les grenouilles inanitiées.*

Les injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf avaient produit chez des grenouilles normales une poussée intense d'hématopoïèse. En serait-il de même chez les grenouilles inanitiées, dont les organes hématopoiétiques sont dans l'inaction complète ?

Les injections ont été faites dans les conditions indiquées précédemment, avec cette différence que les quantités injectées étaient plus faibles : 1 c. c. la première fois, $1/_2$ c. c. aux suivantes. Cependant toutes les grenouilles n'ont pas résisté, soit qu'elles n'aient pas supporté le traumatisme, soit qu'elles aient été débordées par l'apport d'un aliment aussi nutritif après un jeûne tellement prolongé.

Ci-contre un tableau comparatif.

En général, le jaune d'œuf a donc été moins bien supporté, plusieurs grenouilles ont même diminué de poids. L'accroissement n'a pas atteint un pour cent aussi élevé que chez les grenouilles normales.

Voyons les modifications obtenues :

Grenouille n° 25. — Une injection ; autopsiée deux jours après l'injection.

La grenouille est en bon état. Rate augmentée de volume. Moelle osseuse jaune grise, peu sanguinolente. Sang abondant, coulant d'une blessure faite. Sang du cœur, rosé.

Variations en poids constatées chez des grenouilles inanitiées, injectées au moyen de vitellus.

Numéro.	NOMBRE d'injections.	1er jour. Poids.	2e jour. Poids.	3e jour. Poids.	4e jour. Poids.	SACRIFIÉE LE
18	1	9.85°	11.5	»	»	2e jour, 2 jours après l'injection.
9	1	14.5°	14.6	»	»	Id.
22	1	17.7°	18.5	»	»	Id.
7	1	11.8°	»	11.6	»	3e jour, 2 jours après l'injection.
25	1	13.5°	17.5	14 5	»	Id.
19	2	11.9°	11.4°	12 9	12.2	4e jour, 2 jours après la dernière injection.
23	3	19.2°	18.2°	18.7°	21 5	4e jour, 1 jour après la dernière injection.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse.* — Fond légèrement chargé de jaune d'œuf. — Globules rouges : 44 %. Leucocytes : 56 %. Sur cent leucocytes, 53 % de petits mononucléaires, 34 % de grands mononucléaires, 8 % de cellules mononucléaires ayant phagocyté, 5 % d'éosinophiles. — Épanouissement des mononucléaires.

Parmi les mononucléaires, un grand nombre sont plus ou moins polygonaux, transitant aux cellules fusiformes.

Une mitose leucocytaire. Présence de myélocytes. Les rares polynucléaires ont phagocyté.

Rate. — Elle est exactement composée comme celle de la grenouille normale, après trois ou quatre injections successives : le fond y est très chargé de jaune d'œuf. Très peu de cellules, tant globules rouges que lymphocytes. Délabrement considérable.

Sang. — Contient du jaune d'œuf. Absence presque totale de leucocytes. Ceux qui y existent sont des lymphocytes.

L'influence du jaune d'œuf a donc été analogue à l'effet produit sur les grenouilles normales, avec les différences toutefois que comporte la diversité de terrain.

La multiplication cellulaire est très faible; elle a pourtant été obtenue, comme l'attestent les quelques mitoses leucocytaires observées. Par contre, l'érythropoièse est nulle.

L'apparition de myélocytes a été constatée, quoique en quantité moindre que chez les grenouilles normales. Il y a épanouissement cellulaire, augmentation de la zone protoplasmique des mononucléaires. Il s'est produit un peu d'éosinophilie.

Plus que chez les grenouilles normales, les polynucléaires existants ont phagocyté, suppléant sans doute aux mononucléaires en trop petit nombre. Ici, comme dans l'autre série d'expériences, un nombre considérable de cellules spléniques ont persisté à l'état de lymphocyte, sans atteindre le stade macrophage, le stade de cellule capable de phagocyter par un accroissement protoplasmique.

Chez les cellules inanitiées injectées, l'érythrophagie a cessé.

Au total, il a donc été possible de provoquer, dans une certaine mesure, une hématopoièse chez des grenouilles inanitiées par un jeûne prolongé pendant une année. Ce résultat est d'autant plus intéressant que ces grenouilles avaient évidemment dépassé la limite habituelle de la résistance à l'inanition.

3e série d'expériences. — Influence de la soif.

Les méthodes employées ont été les suivantes :

a) Expériences sur la grenouille, séjour de l'animal pendant plusieurs heures, un jour et plus dans une solution hypertonique de NaCl à 1-1.5 %;

b) Expériences sur le chien : alimentation exclusive pendant 3-10 jours par de la viande desséchée à l'étuve;

c) Expériences sur le chien et le lapin : injections hypodermiques répétées ou intraveineuses de solution hypertonique de NaCl à 1-3 %.

Nous nous abstenons de détailler les résultats obtenus par l'action de la soif. Elles ont toujours abouti à une absence complète d'hématopoièse, avec comme particularité, des formes d'amitose d'érythroblastes dans la mitose osseuse de mammifères (chien).

IV. — Discussion des résultats et conclusions générales.

Après avoir indiqué dans les pages qui précèdent les résultats obtenus au cours de nos expériences, il est nécessaire de les passer en revue à la lumière des conceptions actuelles sur l'hématopoièse.



I. — *Conclusions relatives à l'étude des cellules sanguines.*

Cytologie et classification des cellules hémolymphatiques.

Dans le domaine de morphologie pure des cellules leucocytaires, l'accord ne s'est pas encore fait.

La classification d'Ehrlich (1) distingue les cellules suivantes :

Les *lymphocytes* (globulins) de taille variable : à noyau sphérique présentant un ou deux nucléoles nettement contourés, dont le protoplasme, peu abondant, est parfois plus basophile que le noyau.

Les *gros mononucléaires*, à noyau sphérique ou en forme de transition, dont le protoplasme est moins basophile que le noyau.

Les *polynucléaires granulés*, neutrophiles éosinophiles et Mastzellen à granulations métachromatiques.

Outre ces leucocytes qui circulent normalement dans le sang, on peut y trouver dans ces conditions anormales :

Les *myélocytes neutrophiles et éosinophiles*, qui font partie intégrante de la moelle osseuse : protoplasme formant une couronne granulée à un noyau sphéroïdal peu colorable. Ces cellules sont de volume supérieur ou égal à celui des polynucléaires.

Les *pseudolymphocytes neutrophiles*, de volume inférieur à celui des polynucléaires, à noyau intensément colorable, sphérique et à protoplasme granulé très abondant. Ce seraient des formes de fragmentation des polynucléaires.

Les *cellules d'irritation de* Türck anormales, dont le noyau se colore en vert bleu par le triacide et le protoplasme en brun intense.

Cornil (2) Pappenheim (3) ont décrit en outre une forme non citée par Ehrlich: c'est la cellule médullaire ou le myélocyte basophile, " un mononucléaire à protoplasme basophile homogène, à noyau grand et clair „ comme le définit Dominici.

(1) EHRLICH. Farbenanalytische Untersuchungen, 1. Theil, 1891.

Id. Schlussbetrachtungen zur Leukämie in NOTHNAGEL, Spez. Pathologie und Therapie, 1901.

Id. UND LAZARUS. Anaemie (ibid. 1898).

(2) CORNIL. Congrès international, Paris. Section anatomo-pathologique, 1900.

(3) PAPPENHEIM. Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarks einiger Säugetiere (Virchow's Archiv, CLVIII, 1899).

DOMINICI (¹) subdivise davantage qu'EHRLICH les mononucléaires non granulés. Il considère :

Le *lymphocyte*, dont le noyau se teinte fortement et le protoplasme est faiblement basophile;

La *petite Plasmazelle*, à noyau opaque et protoplasme très basophile;

Le *petit mononucléaire basophile* à noyau légèrement teinté et protoplasme, homogène, fortement basophile;

La *petite cellule-souche de globulins*, lymphocyte à bourgeons protoplasmiques.

Si l'on compare ces différentes classifications, on constate qu'une cellule surtout y a été diversement décrite : c'est le mononucléaire non granulé. D'après EHRLICH, il existe dans la rate aussi bien que dans la moelle osseuse, toujours identique à lui-même. D'après CORNIL et DOMINICI, au contraire, il affecte dans la moelle osseuse la forme de mononucléaire à protoplasme plus fortement basophile que le noyau; BENDA, enfin MÜLLER décrivent au mononucléaire de la série lymphatique des nucléoles qui manqueraient à ceux de la moelle des os.

Cette divergence de vues repose sans doute sur des méthodes d'études partielles, qui ont conduit un tel auteur à une conclusion, alors que tel autre, par une méthode différente, a pu aboutir à un avis tout opposé. Grâce à la multiplicité des procédés de préparation (²) et à la comparaison des résultats ainsi obtenus, nous avons pu mettre en relief une structure nucléaire essentiellement différente chez le myélocyte et chez le gros mononucléaire de la grenouille : tandis que le myélocyte est pourvu d'un nucléole plasmatique et d'une charpente chromatique complexe et délicate, le noyau du gros mononucléaire splénique possède une texture chromatique grossière, relativement simple, comprenant des nucléoles chromatiques qui ne sont en réalité que des épaississements chromatiniens. Chez la grenouille, la distinction entre les cellules mononucléaires myéloïde et lymphoïde est donc aisée.

En est-il de même chez les mammifères?

Contrairement à l'opinion de MÜLLER, le noyau du gros mononucléaire myéloïde possède, dans nos préparations, au même titre que la cellule splénique, un ou plusieurs nucléoles. Est-il plasmatique ou chromatique ? Il est difficile de se prononcer à ce

(¹) DOMINICI. Histologie de la rate au cours des états infectieux. Système hématopoiétique des mammifères. (Arch. méd, exp. 1900 et 1901).

(²) Nous avons notamment employé une méthode de coloration d'une grande délicatesse, mettant en relief toutes les granulations leucocytaire : c'est un Eosine-Bleu à coloration régressive. (Technique personnelle; voir *Mémoire in Ann. Soc. Sc.*, p. 14)



sujet. Quoi qu'il en soit, les noyaux des cellules myéloïdes et lymphoïdes présentent, dans leurs grandes lignes, la même différence de structure que chez la grenouille.

Cependant si, dans les formes typiques, la distinction saute aux yeux, il n'en est nullement de même dans les formes intermédiaires.

Nous avons montré qu'il existe toutefois un caractère permettant d'identifier le myélocyte basophile : c'est la présence, au sein de son protoplasme, de *fines granulations basophiles métachromatiques*, granulations qui font totalement défaut au mononucléaire lymphoïde.

Avec Cornil et Dominici, nous reconnaissons donc l'existence d'un myélocyte basophile, distinct du gros mononucléaire, mais nous le définissons par des caractères nouveaux : noyau faiblement chromatique, à charpente du type myélocyte; protoplasme, non pas homogène, mais granuleux, fortement basophile au début, alors que le protoplasme ne contient encore que très peu de granulations basophiles; protoplasme de moins en moins colorable, à mesure que les granulations augmentent en nombre et que le noyau, de central qu'il était au début, devient peu à peu excentrique.

La classification proposée par Dominici pour les mononucléaires non granulés ne nous paraît pas avoir d'avantages sur celle, beaucoup plus simple, d'Ehrlich. A part la cellule-mère de globulins, que, malgré nos nombreux examens de préparations, nous n'avons jamais rencontrée et que nous croyons une forme artificielle, les cellules décrites par Dominici existent, c'est un fait ; mais, si l'on songe que les caractères qui les différencient sont si minimes, que toutes les formes de transition existent; si l'on prend en considération la constatation de Pappenheim suivant laquelle une cellule jaune est basophile et devient acidophile à mesure qu'elle vieillit, il n'y a pas lieu de subdiviser à un tel point les mononucléaires de la série lymphatique.

Nous adoptons donc la classification d'Ehrlicht, à laquelle il faut ajouter le *myélocyte basophile à fines granulations métachromatiques*.

Il nous reste à mentionner la cellule-géante, qui se présente sous deux formes : le myéloplaxe ou ostéoclaste à noyaux multiples, et le mégacaryocyte à noyau bourgeonnant. Celui-ci, comme l'a déjà signalé Van der Stricht (1), peut présenter des aspects divers : noyau bourgeonnant, ou annulaire, pourvu d'une zone protoplasmique abondante ou tellement réduite qu'on croit se trouver en présence d'un noyau nu.

Si le leucocyte et le globule rouge, arrivés à un certain stade de différen-

(1) O. Van der Stricht. Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Arch. de Biol. XII. 1892.



ciation, se distinguent à première vue, il n'en est pas de même du leucoblaste et de l'érythroblaste. Celui-ci par le fait qu'il contient de l'hémoglobine, se colore différemment du leucoblaste. Ce caractère suffit-il à les distinguer ? D'après HEINZ, l'érythroblaste est toujours pourvu d'hémoglobine. Mais d'autres auteurs, avec PAPPENHEIM, lui reconnaissent un stade de cellule incolore.

C'est ce que nous pouvons confirmer. A ce moment encore, le caractère réfringent, hyalin de son protoplasme et l'aspect compact de son noyau permettent de le distinguer aisément.

Chez la grenouille nous avons retrouvé, avec un grand nombre d'auteurs, une forme cellulaire spéciale, la cellule fusiforme. Les auteurs ne sont nullement d'accord sur son identité et sur son rôle.

Les uns, avec HAYEM, (1) la considèrent comme une étape vers le globule rouge ; NEUMANN voit dans la cellule fibroblastique, étirée du sang, l'un des aspects que la cellule fusiforme peut revêtir, et il la considère également comme un érythroblaste. EBERTH et SCHIMMELBUSCH (2) y voient le correspondant des plaquettes du sang des mammifères : elles conflueraient en amas autour desquels les globules rouges viendraient se disposer en rosace.

Le caractère contradictoire de ces opinions tient, à notre sens, à la confusion commise entre l'érythroblaste et la cellule fusiforme proprement dite. L'erreur est due sans doute au nombre si minime d'érythroblastes chez la grenouille normale, de sorte qu'il devient difficile de s'orienter. Il suffit, au contraire, d'examiner une moelle osseuse en hématopoièse pour se rendre compte de la différence. La cellule fusiforme du sang de grenouille est une forme fibroblastique. Est-elle de nature endothéliale ? C'est douteux, et rien ne permet de l'affirmer.

Une étude purement histologique nous a permis de ramener les variétés leucocytaires si nombreuses à une série de formes nettement distinctes que nous venons de décrire. Cette classification est-elle autre chose qu'une vue de morphologiste et se justifie-t-elle par les différences de la physiologie des cellules considérées ?

Toutes les cellules leucocytaires sont mobilisables (3) ; et si, normalement,

(1) HAYEM. Du sang et de ses altérations pathologiques, 1889.

(2) EBERTH et SCHIMMELBUSCH. Die Thrombose beim Kaltblüter. (Virchow's Archiv. CXLVIII, 1897).

(3) MASSART et CH. BORDET. Recherches sur l'irritabilité des leucocytes. Bruxelles, Février 1890.

les mononucléaires lymphoïdes et les polynucléaires myéloïdes pénètrent seuls dans la circulation, cette circonstance est due à la nature des excitants chimiques répandus dans les milieux internes, qui n'impressionnent pas les myélocytes. Ceux-ci, JOLLY a pu le démontrer, sont doués d'une certaine mobilité, qui peut être rendue manifeste. Il suffit d'un excitant approprié, tel que le renferme probablement le sang leucémique (EHRLICH), pour que les myélocytes granulés s'y transportent en masse : leur chimiotaxisme, latent dans les conditions ordinaires, a été éveillé. ENGEL a signalé l'existence fréquente, dans le sang d'enfants diphtéritiques, de myélocytes neutrophiles. Dans nos expériences, un fait analogue ne s'est pas produit.

Au point de vue du chimiotaxisme, une première subdivision s'impose : tandis que les polynucléaires granulés, et spécialement les neutrophiles, sont surtout sensibles aux toxines, les mononucléaires lymphoïdes se laissent attirer par les déchets cellulaires. Comme le démontrèrent LÖWIT (¹), DEMOOR, EVERARD et MASSART (²), GOLDSCHEIDER et JACOB (³) et un grand nombre d'auteurs, à une hypoleucocytose au début, produite par l'envahissement de l'organisme par une sécrétion bactérienne, succède une hyperleucocytose d'autant plus intense que la résistance organique est plus grande (J. DEMOOR); cette hyperleucocytose porte uniquement sur les polynucléaires neutrophiles, facilement constatable dans un grand nombre de maladies infectieuses. Dans d'autres, une éosinophilie hématique se produit ; c'est notamment le cas dans nombre d'affections cutanées, et, l'une des caractéristiques du phénomène, c'est l'accumulation locale des éosinophiles aux endroits où siège la lésion (UNNA). Si donc polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont sensibles à des excitants d'ordre infectieux, leur chimiotaxisme est cependant nettement spécialisé : ce qui le démontre, c'est la disparition pour ainsi dire complète des éosinophiles dans le sang, au moment où les neutrophiles y atteignent le pourcentage le plus élevé, à l'acmé de la pneumonie notamment. (STIÉNON (⁴), TURCK). Quand, au contraire, à la chute de la température, l'hyperleucocytose neutrophile cesse, les éosinophiles reparaissent dans le sang. Une

(¹) LÖWIT. Pathologie des Blutes und der Lymphe, 1892.

(²) EVERARD, DEMOOR et MASSART, Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. (*Ann. Inst. Past.*, 1893).

(³) GOLDSCHEIDER u. JACOB. *Ueber die Variationen der Leukocytose.* (Ztschr. f. klin. Med. XXV, 1894).

(⁴) STIÉNON. De la leucocytose dans les maladies infectieuses. (*Ann. Soc. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1896.

augmentation de la teneur en basophiles a été observée dans plusieurs cas isolés, sans qu'il soit permis de tirer de ces faits une conclusion formelle.

Jusqu'à présent, on n'a pu déceler un chimiotaxisme aux petits mononucléaires lymphocytes, bien que leur quantité dans le sang soit soumise à des fluctuations. EHRLICH en a conclu qu'ils étaient passivement charriés par les milieux circulants.

A des différences si profondes dans le chimiotaxisme (1) correspondent des aptitudes phagocytaires essentiellement distinctes. METCHNIKOFF, (2) le premier, posa sur cette base la distinction entre les microphages, petits polynucléaires avides de microbes, et les macrophages, grands mononucléaires englobant les cellules de l'organisme et leurs déchets. Tandis que les premiers déblaient l'économie des éléments étrangers, les seconds la nettoient des cellules vieillies ou mortes, tant dans les maladies chroniques telles que la tuberculose, où ils phagocytent des polynucléaires altérés, qu'à l'époque de la sénilité, où ils s'attaquent aux éléments nobles des tissus (neuronophagie, METCHNIKOFF). Ce sont ces macrophages qui ont presque uniquement phagocyté les parcelles de jaune d'œuf dans nos expériences. Chez la grenouille, on se rend facilement compte qu'elles immigrent dans la moelle osseuse pour la débarrasser du jaune d'œuf dont elle déborde et dont les polynucléaires ne sauraient venir à bout; chez le lapin, nous avons pu suivre l'activité qu'ils déploient dans le mésentère, où ils se gorgent d'aliment et le transportent au loin, dans les ganglions lymphatiques et dans la rate. C'est là un exemple de plus de la nature du chimiotaxisme des macrophages: ils n'atteignent pas des éléments très toxiques, mais se laissent attirer par des substances peu actives, presque neutres pour l'organisme, nuisibles non pas en tant qu'immédiatement dangereuses, mais plutôt parce qu'elles sont encombrantes. Par l'inanition, l'insuffisance alimentaire du milieu interne, les mononucléaires s'attaquent aux cellules normales, les globules rouges, de même que dans la sénilité, elles détruisent les cellules nerveuses.

(1) TURCK. *Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infektionskrankheiten*, 1898.
On a pu, dans ces derniers temps, influencer le chimiotaxisme des leucocytes et le faire dévier quelque peu. Il n'en est pas moins vrai que les grandes divisions indiquées subsistent.

(2) METCHNIKOFF. L'inflammation, 1891.
METCHNIKOFF. L'Immunité. 1901.



Une distinction entre les cellules myéloïdes et lymphoïdes s'impose donc, si l'on considère leur chimiotaxisme et leurs propriétés phagocytaires. Les recherches de BORDET et GENGOU (1), DENYS et WAUTERS (2), METCHNIKOFF et TARASSEVITCH, LEVADITI (3), ont démontré les rapports génétiques qui existent entre le complément bactériolytique et les microphages d'une part, le complément cytolytique et les macrophages d'autre part.

La distinction entre les leucocytes granulés et non granulés qui se fonde donc sur des caractères différenciels d'ordre morphologique et physiologique, est d'autant plus légitime, qu'elle correspond, comme nous allons l'indiquer, à une dualité d'origine.

La genèse des cellules sanguines.

a. — LEURS LIEUX DE FORMATION : COMPOSITION CELLULAIRE DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES.

L'étude des organes hématopoiétiques démontre la structure profondément différente de la moelle osseuse d'une part, de la rate et des ganglions lymphatiques d'autre part.

La rate de la grenouille contient, outre les cellules fusiformes, des mononucléaires de toute taille, autochtones, ainsi que des polynucléaires en petite quantité importés par le sang. Les globules rouges adultes y sont très abondants ; les érythroblastes font défaut. La moelle osseuse renferme, en plus des cellules susnommées, des myélocytes non granulés, des myélocytes éosinophiles, des polynucléaires éosinophiles, et des érythroblastes. Il n'existe pas normalement de cellules géantes.

Chez la souris, la rate, formée avant tout de mononucléaires lymphocytes, renferme des polynucléaires, des globules rouges, et, en outre, des érythroblastes peu nombreux, et des cellules géantes, identiques à celles de la moelle osseuse. Celle-ci se distingue de la rate par l'abondance des leucocytes polynucléaires.

Le lapin possède une rate essentiellement composée de mononucléaires non granulés et de globules rouges. Peu de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles ; pas d'érythroblastes ni de cellules géantes. Le ganglion lymphatique a une composition très analogue, si ce n'est la rareté des polynucléaires et des globules rouges. Enfin, la moelle osseuse renferme en outre des érythroblastes, des myélo-

(1) J. BORDET et GENGOU. *Ann. Inst. Past*, 1892 et suiv.

(2) WAUTERS. *Arch. méd. exp.*, 1898.

(3) LEVADITI. Sur les hémolysines cellulaires. *Ann. Inst. Past.*, 1903.



cytes basophiles, pseudo-éosinophiles et éosinophiles, les polynucléaires correspondants et des cellules géantes. Chez aucun de ces animaux, nous n'avons trouvé de *Mastzellen*.

Tel est le tableau à l'état normal, et le fait que les organes lymphoïdes, rate et ganglions lymphatiques, sont dépourvus de certaines cellules contenues dans la moelle osseuse fait prévoir la diversité fonctionnelle de ces deux espèces d'organes. Il en est autrement chez les animaux inférieurs : les leucocytes éosinophiles existent chez les vertébrés, les crustacés, les arachnides, les insectes, les oligochètes, les sipunculiens, les lamellibranches, et les prosobranches, comme le démontrent les recherches d'histologie comparée (CUÉNOT). La plupart de ces animaux sont pourtant dépourvus d'organes aussi différenciés que ceux des mammifères.

b. — FILIATION DES LEUCOCYTES.

Chez ceux-ci, à la spécialisation des organes correspond la spécialisation cellulaire : nous avons démontré, au cours de ce travail, la distinction entre le mononucléaire myéloïde ou myélocyte basophile et le mononucléaire lymphoïde ou lymphocyte. Dans le premier, nous voyons la souche des polynucléaires granulés ; dans le second, celle des gros mononucléaires non granulés.

En cela, nous sommes partiellement en désaccord avec EHRLICH. D'après lui, les cellules granulées et non granulées ne sont pas seulement originellement distinctes ; les leucocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les lymphocytes, les gros mononucléaires représentant trois espèces distinctes les unes des autres. Certains sont allés plus loin : MÜLLER et RIEDER [1] n'admettent aucun lien de parenté entre les myélocytes éosinophiles et les polynucléaires correspondants. D'autres auteurs, constatant chez les mammifères inférieurs, l'existence d'érythropoïèse dans la rate des aplacentaires, vont jusqu'à admettre, non seulement l'identité de tous les globules blancs, mais leur origine commune avec les globules rouges. (PAPPENHEIM.)

Formation des leucocytes granulés des mammifères et des polynucléaires non granulés et éosinophiles de la grenouille.

Voici ce que nos observations nous permettent d'affirmer : le myélocyte basophile du lapin est pourvu de granulations faiblement métachromatiques.

(1) MÜLLER U. RIEDER. Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blute des Menschen. (Arch. f. klin. Med. XLVIII.)



Peu à peu ces granulations changent d'aspect, et au lieu de posséder une affinité élective pour les couleurs basiques, elles commencent à retenir également le colorant acide. Cette transformation ne se produit pas simultanément chez toutes les granulations d'une cellule : certaines restent en retard dans leur évolution, et c'est là la raison de l'existence de granulations basophiles au sein de leucocytes polynucléaires pseudo-éosinophiles. Nous avons donc pu observer d'une façon très nette, spécialement dans la moelle osseuse de lapins injectés au moyen de jaune d'œuf, la transformation du myélocyte basophile en myélocyte pseudo-éosinophile.

Les myélocytes éosinophiles ne constituent pas davantage une espèce irréductible. Chez la grenouille, l'étude de la moelle osseuse en réaction hématopoiétique nous a montré l'existence de myélocytes non granulés, qui, par transformation du noyau, donnent naissance aux polynucléaires non granulés; par apparition de granulations éosinophiles au sein de leur protoplasme, ils produisent les myélocytes éosinophiles, souche des polynucléaires correspondants.

Chez le lapin, le fait qu'une réaction éosinophile a été obtenue en dehors de toute mitose de myélocytes éosinophiles démontre qu'une telle cellule dérive d'une autre forme leucocytaire moins différenciée. Nous avons pu constater chez les myélocytes éosinophiles l'existence des granulations faiblement métachromatiques dont nous venons de parler; celles-ci, chez les formes plus évoluées, se résolvent en un fin liseré basophile séparant entre elles les granulations éosinophiles, puis disparaissent sans laisser de traces. Des formes de transitions entre les granulations basophiles et les éosinophiles n'existent pas, tant au point de vue du volume que de la coloration. De ces faits nous concluons que le myélocyte éosinophile du lapin résulte du myélocyte basophile, non pas par transformation progressive de ses granulations, mais par apparition de granulations nouvelles.

Les myélocytes granulés donnent-ils naissance aux polynucléaires correspondants? Le fait n'est pas douteux, et la plupart des auteurs l'admettent actuellement avec Ehrlich. Les préparations de moelle osseuse de grenouille et de lapin en réaction éosinophile nous ont montré, mieux qu'une préparation normale, en même temps que les myélocytes, toutes les formes de transition aux polynucléaires.

Formation des leucocytes non granulés mononucléaires (grenouilles et mammifères).

La rate et les ganglions lymphatiques des animaux étudiés ont présenté une réaction macrophagique très prononcée et cela à tel point que, dans certains cas, la moitié environ des mononucléaires étaient devenus macrophages. C'est là une démonstration très probante de l'origine lymphocytaire du gros mononucléaire lymphoïde. Celui-ci peut varier la forme de son noyau, au point qu'il devienne réniforme ou même lobé, mais, outre que cet aspect n'est pas identique au noyau polynucléaire, la cellule lymphoïde ne s'est point chargée de granulations. Et cependant, si le fait n'a pas été obtenu, ce n'est pas que les conditions réalisées étaient défavorables pour qu'il se produise : alors que la moelle osseuse présentait, à un moment donné, une réaction pseudo-éosinophile et éosinophile, que la rate et les ganglions lymphatiques étaient infiltrés de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles, c'est-à-dire qu'à un appel exagéré de ces cellules correspondait leur hypergenèse, alors même que toutes les circonstances se trouvaient réunies pour qu'une production de cellules granulées au sein des organes lymphoïdes ait lieu, rien de semblable n'a été observé. C'est donc qu'en réalité il existe une distinction profonde, essentielle entre les cellules myéloïdes et lymphoïdes. Si les premières constituent la souche de tous les leucocytes granulés, les secondes sont incapables d'en produire. Cette conception, nous pouvons l'exprimer avec une certitude d'autant plus grande, que les méthodes employées par nous ont permis de suivre pas à pas l'évolution des cellules lymphoïdes en macrophages; de constater, pour la première fois, d'une façon nette pensons-nous, une réaction éosinophile de la moelle osseuse, démontrant la formation des éosinophiles aux dépens du myélocyte basophile; de suivre, mieux qu'on n'avait pu le faire jusqu'à présent, la formation du myélocyte pseudo-éosinophile (correspondant au neutrophile de l'homme et du singe).

Dualité d'origine des leucocytes lymphoïdes et myéloïdes.

Les éléments nouveaux apportés ainsi à l'histoire de l'hématopoïèse complètent les données d'Ehrlich. Il ne considère, en effet, nullement les granulations neutrophiles ou éosinophiles comme partie intégrante de la cellule, comme constituante du protoplasme, puisqu'il voit en elles le produit d'une sécrétion cellulaire spécifique. Ces granulations ont donc dû apparaître, et si, d'après les idées de cet auteur même, on se représente les divers leuco-

cytes à un stade où ils sont encore dépourvus de granulations, quel est le caractère qui pourrait les différencier? Leurs noyaux sont identiques, leur protoplasme ne présente aucun signe distinctif. Pour admettre qu'ils sont cependant d'une origine dissemblable, que telle cellule identique à telle autre produira des granulations neutrophiles, alors que cette autre deviendra forcément éosinophile, il faudrait croire chez elles à une sorte de prédestination obscure, sans motif comme sans utilité, car, malgré tous les efforts qu'on a pu tenter dans ce sens, il a été impossible de découvrir aux myélocytes granulés des formes initiales différentes.

Il est exact que les leucocytes granulés adultes sont des cellules nettement spécialisées, possédant une morphologie et une physiologie essentiellement distinctes; il ne s'ensuit pas forcément que leur origine soit multiple.

Un fait qui vient à l'appui de notre manière de voir, c'est la rareté des mitoses de leucocytes granulés telle qu'elles ne sont pas signalées; dans nos préparations, les mitoses de pseudo-éosinophiles sont en nombre insignifiant par rapport à la production si considérable de myélocytes de cette nature; il en est de même des cellules éosinophiles, dont les mitoses sont encore plus rares (elles ont été vues par DEKHUYZEN [1]); nous en avons constatées également chez la grenouille. ARNOLD a décrit des leucocytes à granulations diversement colorées, il en conclut à la transmutabilité des granulations les unes en les autres. EHRLICH interpréta au contraire ces figures comme indiquant des stades d'évolution différents d'une même granulation. DOMINICI montre des dessins très démonstratifs de la formation de granulations neutrophiles au sein d'un protoplasme basophile. Nos résultats viennent à l'appui de cette opinion et la précisent davantage.

Le myélocyte est-il le terme ultime des leucocytes granulés? Suivant GULLAND [2], DOMINICI, PAPPENHEIM, et parmi les travaux plus anciens, OUSKOW [3], DEMOOR et MASSART, tous les leucocytes ont entre eux des rapports de parenté. A une époque où la technique n'avait pas atteint la perfection actuelle, où les conceptions se basaient avant tout sur une étude statique d'un terrain encore peu exploré, la constatation des innombrables formes de transition devait conduire à une telle opinion. Il n'en est plus ainsi aujourd'hui. Nous savons actuellement que le poumon peut emmagasiner et contient même à l'état normal un grand nombre de polynucléaires : barrer la grande

[1] DEKHUYZEN. Ueber Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. Anat. Anz. 1891).

[2] GULLAND. On the granular leucocytes *Journal of Physiology*, XIX, 1896.

[3] OUSKOW et SÉLINOW. *Arch. Inst. de méd. exp. St-Pétersbourg*, V, 1897.



circulation, comme l'a fait MARQUEVITCH (1), ce n'est donc pas isoler un certain nombre de leucocytes en écartant les causes d'erreur d'une façon suffisante pour pouvoir affirmer que toute forme nouvelle qui apparaît au cours de l'expérience résulte d'une transformation des leucocytes circulants préexistants. Et si le nombre des lymphocytes qui disparaissent du sang semble expliquer, dans son expérience, celui des polynucléaires apparus, il n'y a là qu'une coïncidence. Pour qu'une réaction polynucléaire ou neutrophile aussi intense que celle décrite par MARQUEVITCH puisse se produire, il ne suffit pas du milieu hématique, il ne suffit même pas d'une rate ou d'un ganglion lymphatique : c'est dans une moelle seulement qu'une telle transformation peut se produire, et cela non pas en quelques heures de temps, mais seulement après plusieurs jours d'un traitement approprié.

Les recherches de DOMINICI, tout en démontrant que la série granulée d'une part, la série non granulée d'autre part, ne peuvent se transformer les unes en les autres, admettent, malgré une certaine indécision (2), comme cellule commune aux deux séries, le lymphocyte, ou plutôt " il n'est pas un seul des éléments figurés de type défini, appartenant au tissu myéloïde qui ne puisse présenter une phase d'évolution où il revêt l'aspect d'un mononucléaire à protoplasme homogène et basophile „. Certes, c'est là une idée bien alléchante, et, chez la grenouille, où l'hématopoïèse n'atteint pas toute la complexité, la spécificité de celle des mammifères, il n'est pas impossible que le petit mononucléaire puisse, dans certaines conditions, reprendre des fonctions embryonnaires et donner lieu à des leucocytes des différentes variétés. Mais le point important, c'est de déterminer ces conditions. La réaction myéloïde de la rate et, jusqu'à un certain point, du ganglion lymphatique du lapin, obtenue par DOMINICI au cours de l'anémie expérimentale ou de l'infection typhique prolongée, ne s'est instituée qu'à la longue, et de plus en réponse à des excitants essentiellement pathologiques. De ce fait déjà, une certaine réserve s'impose. Mais, suivant l'opinion d'EHRLICH, les résultats de DOMINICI peuvent s'expliquer sans avoir recours à son hypothèse, si l'on admet que les cellules myéloïdes constatées dans la rate y ont été transplantées de leur lieu d'origine, la moelle osseuse. Cette explication semble rationnelle : l'organisme, qui manque de cellules granulées, les puise à la source où elles existent

(1) MARQUEVITCH. Modifications morphologiques des globules blancs au sein des vaisseaux sanguins. (*Ibid.*, vol. III, 1895.)

(2) DOMINICI, *Le ganglion lymphatique*, Paris. Masson et Ce, 1902, p. 21.

déjà, où elles sont prêtes à se former, au lieu de troubler l'évolution des cellules lymphoïdes et de les pousser dans une voie où elles ne se dirigent pas normalement. Cette considération mise à part, l'interprétation d'Ehrlich n'est nullement en désaccord avec les faits avancés par Dominici : ses dessins montrent qu'au début la réaction myéloïde s'installe dans la pulpe splénique, c'est-à-dire dans le territoire vasculaire de la rate. Il est donc très probable que le sang a charrié vers la rate des myélocytes qui y ont colonisé, de même que dans nos expériences, cet organe a été envahi par des leucocytes éosinophiles et neutrophiles adultes. Qu'après le follicule de Malpighi soit envahi lui aussi par les cellules myéloïdes, il n'y a là, semble-t-il, qu'un phénomène de propagation. Sans doute, les moyens d'action mis en œuvre par Dominici ont-ils été assez énergiques pour impressionner jusqu'aux myélocytes, dont le chimiotaxisme normal est si réduit, tandis que l'excitant dont nous nous sommes servi a été insuffisant pour produire cet effet. C'est d'ailleurs dans la pulpe splénique que l'auteur constate des hématies nucléées, alors que le sang en contient également et cela déjà à la troisième ou quatrième heure après l'injection de bacilles d'Eberth. Dominici affirme, il est vrai, n'avoir pas rencontré de cellules myéloïdes en migration dans le sang de l'aorte ; mais il ne faut pas oublier que ce serait là un phénomène d'une constatation très délicate, plus aisé à déceler dans les capillaires (Ziegler [1]).

Quant à l'idée de cette transplantation, elle n'a en soi rien d'étrange. Dans la leucémie myéloïde, où la rate devient productrice de cellules granulées, on constate que les myélocytes neutrophiles et éosinophiles passent en masse dans le sang ; dès lors, pourquoi ne pas admettre qu'ils s'arrêtent dans la rate, et, en y proliférant, produisent la réaction myéloïde, plutôt que de croire que cet organe forme de toutes pièces des leucocytes granulés aux dépens de lymphocytes ?

C'est là encore ce qui se produit dans certains cas de splénomégalie, où « certains foyers montrent une organisation qui se rapproche davantage de celle d'une moelle osseuse hyperplasiée, comme c'est le cas dans la leucémie et la pseudoleucémie myélogènes. Ces foyers sont constitués par des cellules de volume très inégal et d'aspect très différent, et sont parsemés de cellules géantes. Une explication de ce phénomène réside dans la conception suivant laquelle *des cellules de la moelle osseuse se sont multipliées dans la rate, après y avoir pénétré par l'intermédiaire du courant sanguin*. Cette hypothèse se fonde sur le fait que de telles proliférations cellulaires peuvent se produire aussi dans les ganglions lymphatiques, le foie et le poumon. On

(1) Ziegler. *Allg. Path. u. spez. path. Anat.* Xe Ausgabe. 1902.



peut donc appeler cette augmentation de volume de la rate « splénomégalie myélogène (1) ».

La question de la formation des gros mononucléaires ou macrophages est moins controversée. Bien qu'Ehrlich les scinde nettement des lymphocytes, il est généralement admis aujourd'hui que les mononucléaires non granulés forment une série ininterrompue. C'est ce que confirment avec une grande netteté nos observations : le macrophage dérive du lymphocyte par accroissement cellulaire.

Formation des cellules géantes.

Une forme dont l'étude a été quelque peu délaissée dans ces derniers temps est la cellule géante. Avec Ehrlich, on la considère comme caractéristique de la moelle osseuse : il faut cependant tenir compte qu'elle existe, dans toute sa pureté, dans la rate de souris à l'état normal. Son mode de formation a été diversement décrit. Suivant Van der Stricht (2), elle résulterait soit du bourgeonnement du noyau d'un mononucléaire avec accroissement protoplasmique, soit de mitoses répétées d'une telle cellule sans division protoplasmique, d'après des constatations faites sur des moelles embryonnaires. Chez le lapin adulte, elle peut se produire de la première façon ; nous n'avons eu aucun exemple de la seconde. Par contre, dans des moelles de lapin et des rates de souris normales, mais surtout dans des organes d'animaux injectés de jaune d'œuf, alors que le phénomène devient plus apparent, on constate la formation de cellules géantes aux dépens de gros mononucléaires non granulés. Un nombre variable de ces cellules fusionnent leur protoplasme ; les

(1) Ziegler. *Spezielle path. Anat.*, 10e édit., pp. 107-108.

D'un travail intitulé : « Ligature du cholédoque chez le cobaye » (Arch. méd. exp. XVI. 1904) — dans lequel les auteurs, Dumas et Lecène décrivent une réaction myéloïde de la rate qu'ils ont obtenue — je transcris ce passage significatif : « Dans une première période,..... les cellules des corpuscules de Malpighi prolifèrent ; il y a *dans la pulpe rouge* quelques globules rouges nucléés, des myélocytes. Dans une seconde période, les corpuscules ont diminué d'étendue. Les sinus sont bourrés de globules rouges et de *macrophages*..... Dans une troisième période, il y a une réaction myéloïde très accentuée. *Mais alors que les myélocytes ne sont représentés que par quelques grands mononucléaires basophiles identifiés par* Dominici *aux myélocytes basophiles*, les cellules rouges abondent et font pour ainsi dire tous les frais de la réaction. » (Note ajoutée au cours de l'impression.)

(2) O. Van der Stricht. Nouvelles recherches sur la genèse des globules blancs et rouges du sang. *Arch. de Biol.* 1892, XII.

noyaux restent un temps indépendants, puis se confondent à leur tour, et donnent naissance à un noyau unique, considérable, plus ou moins discoïde et à contours tout naturellement polycycliques, laissant deviner l'origine pluricellulaire.

Ces faits démontrent en premier lieu que la cellule géante n'est pas une formation propre à la moelle osseuse, et en second lieu que la cellule multinucléée (myéloplaxe, ostéoclaste) n'est qu'un stade vers la cellule géante à noyau bourgeonnant (mégacaryocyte). Nous avons pu suivre également la formation de cellules géantes dans la rate de grenouille injectée au moyen de vitellus, et cela aux dépens des mononucléaires, ainsi que dans le ganglion lymphatique du lapin traité de la même façon. Ici ce sont d'une part les mononucléaires autochtones qui se fusionnent, et, d'autre part, les macrophages qui ont phagocyté au niveau du péritoine. Le stade mégacaryocyte n'a pas été atteint dans ces deux derniers cas, mais si l'on tient compte que le mégacaryocyte revêt le même aspect dans sa forme jeune, il est probable que nous nous trouvons ici devant un phénomène d'ordre similaire qui n'a pas abouti à la formation de la cellule géante typique, pour des raisons d'ordre local (milieu chimique différent). Ce mode de formation de la cellule géante chez l'adulte, aux dépens de mononucléaires, éclaire d'un nouveau jour la production de la cellule géante du tubercule.

On sait qu'à ce sujet deux opinions principales sont défendues : suivant KOCH, (1) WEIGERT, BAUMGARTEN, (2) elle dérive d'une cellule unique. ARNOLD, BOREL, (3) KOSTENITCH et WOLKOW, (4) YERSIN, (5) admettent, au contraire, l'origine pluricellulaire. Nos recherches, en montrant la relation étroite qui existe entre la cellule géante normale de la moelle osseuse ou de la rate et celle du tubercule, donnent une certitude de plus à la seconde de ces théories.

De même que suivant METCHNIKOFF et ses élèves le tubercule n'est pas une organisation spéciale au bacille de KOCH, mais peut se retrouver autour de corps inertes retenus dans les tissus, de même on peut considérer la cellule géante qui en est la caractéristique comme une extension patholo-

(1) KOCH. Die Aetiologie der Tuberkulose. *Berl. klin, Wochenschrift*, 1882.

(2) BAUMGARTEN. Experimentelle Lungenphtysie *Wiener klin. Wochenschrift* 1902.

(3) BOREL. Tuberculose pulm. exp. *Ann. Inst. Past.*, 1903.

(4) KOSTENITCH et VOLKOW. *Arch. méd. exp.*. 1892.

(5) YERSIN. Tubercule exp. *Ann. Inst. Past.*, 1888.

gique d'un processus normalement limité à une fraction seulement de l'appareil hématopoiétique.

A cette identité de production correspond une similitude fonctionnelle. Dans les deux cas, la cellule géante est une cellule phagocytaire ; chez les lapins et les souris injectées elle a englobé souvent des leucocytes polynucléaires ou mononucléaires.

c. — LA FORMATION DU GLOBULE ROUGE (GRENOUILLE, MAMMIFÈRE).

Trois modes de formation ont été attribués au globule rouge : il naîtrait de l'érythroblaste par expulsion nucléaire (RINDFLEISCH, VAN DER STRICHT, EHRLICH) ; il en dériverait par destruction intracellulaire du noyau (NEUMANN, [1] KÖLLIKER, PAPPENHEIM, EHRLICH, HEINZ, [2]) ; il pourrait se former, enfin, par bourgeonnement d'un leucoblaste (HAYEM, RETTERER, DOMINICI). Cette dernière opinion a rencontré peu d'adhérents ; nous pensons qu'elle se fonde sur la constatation de cellules déformées par la fixation ou fixées à un moment où elles poussaient des prolongements amiboïdes. Quant à l'expulsion nucléaire, elle nous semble douteuse. Il est bien peu admissible, en effet, que le noyau puisse quitter la cellule sans amener la destruction de l'ensemble, sans qu'il y ait hémoglobinolyse ou hernie du protoplasme à travers l'orifice produit. Il n'y a, d'un tel fait, aucun exemple analogue : dans l'œuf où se produit l'expulsion du globule polaire, ce n'est pas un fragment qui s'exprime à travers la membrane cellulaire, mais c'est à la faveur de la formation d'une membrane séparative que le globule polaire s'élimine.

Certains affirment avoir pu suivre ce processus dans la moelle osseuse (RINDFLEISCH) ; mais il s'agissait là d'un organe plongé dans la solution physiologique, et il a été démontré que celle-ci, loin d'être indifférente, exerçait sur les cellules médullaires une influence manifeste (NEUMANN, HEINZ). Chez le mammifère adulte normal, le globule rouge se forme par destruction intracellulaire ; c'est le seul mode de production que nos préparations démontrent.

On a considéré l'érythrocyte polychromatophile comme une forme de transition entre l'érythroblaste et le globule rouge adulte, résultant de la diffusion dans le

(1) NEUMANN. Hëmatologische Studien. *Virchow's Archiv.*, CXLIII, 1896.

(2) HEINZ. Ueber Blutdegeneration und Regeneration. *Ziegler's Beiträge*, 1901.



corps cellulaire de la substance basophile du noyau détruit ; on a invoqué en faveur de cette opinion des résultats expérimentaux (SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER, (1) ESCOSSAIS, WALKER, SCHMIDT), dont l'interprétation est très délicate, car la nocivité des agents employés (phénylhydrazine, pyrogallol, nitrite de soude, etc.) permet de croire que la polychromatophilie obtenue est d'ordre pathologique. Dans les moelles osseuses en réaction hématopoiétique et le sang de ces animaux nous n'avons pas constaté de polychromatophilie ; au contraire, celle-ci a été observée chez des chiens au cours de la soif.

C'est là une raison de considérer, avec EHRLICH, la polychromatophilie comme un signe de dégénérescence du globule rouge. (2)

La reproduction des leucoblastes et des érythroblastes.

1. — Mode de division.

Suivant les travaux d'ARNOLD, il y a lieu de considérer quatre modes de division du leucocyte ; la mitose, l'amitose, la segmentation et la fragmentation. LÖWIT admet que les leucoblastes se multiplient par amitose, les érythroblastes par mitose, et il indique même ce caractère comme moyen de différencier ces deux cellules. FLEMMING, REINKE n'admettent que la division mitosique. C'est aussi notre avis, la fragmentation étant un mode de dégénérescence ; elle ne s'observe pas dans des organes hématopoiétiques en bon état.

Dans la moelle osseuse de lapins injectés, il existe des érythroblastes dont le noyau est étranglé en son milieu, ou même se subdivise en trois segments sphériques. Mais une division cellulaire n'a pas lieu. Au contraire, dans les moelles osseuses de chiens soumis à la soif, des amitoses de globules rouges existent. Nous avons pu constater également de rares amitoses leucocytaires dans la rate de grenouilles inanitiées. Ce sont là des cas exceptionnels qui montrent, par les conditions où le fait se produit, qu'il s'agit d'une multiplation dégénérative.

Les érythroblastes et les leucocytes ne sont pas tous susceptibles de mitoser. Les polynucléaires granulés en sont incapables, non pas que leur protoplasme soit trop différencié, car les myélocytes chargés des mêmes

(1) SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER. Granulations basophiles des hématies dans l'intoxication saturnine du cobaye. *Procès-verbaux Soc. linnéenne.* Bordeaux 1900).

(2) La signification dégénérative de la polychromatophilie est celle admise par les travaux les plus récents.

Voir notamment : BŒLLKE. Ueber die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen. *Virchows' Archiv.* CLXXVI, 1904. (Note ajoutée au cours de l'impression).

granulations mitosent, mais à cause de la forme tourmentée du noyau. L'érythroblaste n'entre en karyokinèse que tant qu'il possède un noyau à structure nettement dessinée, sans début de pycnose, c'est-à-dire tant que la cellule est arrondie chez la grenouille et que le noyau est volumineux chez le mammifère.

L'intégrité du noyau est la seule condition de la mitose : ce qui le confirme, ce sont les mitoses de macrophages remplis de substance phagocytée que nous avons pu observer à mainte reprise dans les organes hématopoiétiques de la grenouille.

La division nucléaire s'engage alors que le protoplasme se trouve en pleine digestion, qu'il est bourré de granulations de jaune d'œuf phagocyté et que la pression cellulaire est devenue suffisante pour refouler la figure mitosique à un pôle de la cellule. C'est là un bel exemple de l'indépendance fonctionnelle du protoplasme et du noyau (J. Demoor) [1]. (Planche 1, fig. IX, n° 3*b* et Planche 3, fig. XXVIII).

C'est à une anomalie de la mitose que Henneguy [2] rattache la formation du noyau annulaire : il résulterait de la coalescence des anses chromatiques disposées en plaque équatoriale. D'après nos observations, il se produit, chez la grenouille, par l'incurvation du noyau polynucléaire et chez la souris par une vacuolisation centrale s'étendant vers la périphérie, dans un mononucléaire, analogue à celle que décrit Nemiloff [3] dans la couche lymphoïde du foie des amphibiens.

2. — Lieux de cette reproduction. — Rôle du sang.

La reproduction peut-elle se faire dans les milieux circulants? Roehmer admet la possibilité de division des leucocytes hématiques par mitose ou amitose. Mais est-ce là une opinion fondée? Le sang d'animaux normaux ne renferme pour ainsi dire aucune mitose. Et même dans les conditions exceptionnellement favorables où nous nous sommes placé, nous n'avons jamais constaté de division cellulaire dans le sang. Le fait se comprend aisément : chez l'animal supérieur, c'est aux organes spéciaux que se limite la division cellulaire ; au contraire, les animaux moins évolués, qui possèdent des organes hématopoiétiques moins nombreux ou moins différenciés, présentent des multiplications de cellules circulantes nombreuses. Elles sont fréquentes chez

(1) Demoor. Contribution à l'étude de la physiologie de la Cellule. *Arch. Biol.*, XIV, 1894.

(2) Henneguy. La Cellule. 1897.

(3) Nemiloff. Zur Frage der amitotischen Kernteilung bei Wirbeltieren. *Anat. Anz.* 1903.



les pulmonés et gastéropodes, les orthoptères, les aranéides, les solifuges, et, parmi les vers, les oligochètes et les hirudinées (Cuénot [1]) dont les organes lymphatiques sont rudimentaires.

Les transformations subies par les cellules hématiques se bornent à une maturation protoplasmique et nucléaire. Dans les leucocytes pseudo-éosinophiles, les rares granulations basophiles qui s'y trouvaient encore, cessent d'exister, et le noyau devient de plus en plus polynucléaire. Mais ce sont là les seules modifications — non dégénératives — subies par les leucocytes. Quant aux globules rouges, ils ne présentent plus de noyaux dans le sang. Le milieu hématique ne permet normalement ni une reproduction cellulaire ni une formation de granulations.

Telles sont les données que nous avons pu recueillir sur l'individualité des cellules sanguines et qui nous permettent d'aborder maintenant la physiologie du système hématopoiétique dans son ensemble et dans chacune de ses parties.

II. — *Conclusions relatives à la physiologie de l'appareil hématopoiétique.*

1 — **Modifications saisonnières chez la grenouille.**

La grenouille présente une grande variabilité dans la composition de la moelle osseuse suivant l'époque de l'année.

Pendant l'été, la leucopoièse est active ; l'érythropoièse est nulle en hiver. Plus l'organe examiné est à une phase de régénération intense, et plus, comme de juste, les cellules mononucléaires abondent ; au contraire l'état de nutrition est-il inférieur (automne, hiver), et aussitôt les polynucléaires deviennent nombreux. Dans certains cas d'hyponutrition marquée, nous avons vu la moelle osseuse formée en majeure partie de cellules lymphocytaires.

A une hématopoièse abondante correspond la profusion des cellules éosinophiles (jusqu'à 50 °/o des leucocytes médullaires); leur nombre est au contraire très réduit ($^1/_2$-1 °/o environ) chez des grenouilles mal nourries. C'est là un point très important pour l'étude de la signification des granulations éosinophiles.

(1) Cuénot. Etudes sur le sang et les gangl. lymphat. dans la série animale. *Arch. Zool. exp.* 1885.

2. - Modifications survenues au cours de l'inanition; influence d'injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf sur les grenouilles inanitiées.

Chez des grenouilles inanitiées par un jeûne annuel, la stagnation des organes hématopoiétiques est particulièrement apparente. Les éosinophiles font presque totalement défaut, et d'une façon générale, il y a peu de cellules. La moelle osseuse est devenue gélatineuse, diaphane, exsangue; la rate est réduite à des dimensions très faibles (1mm). Par suite de la mononucléose de la moelle osseuse, les deux organes se distinguent à peine au point de vue de leur composition, n'était l'état de meilleure conservation de la rate. C'est là que le sang est relativement abondant, et les leucocytes mononucléaires s'y mettent à ronger les globules rouges et à s'en nourrir.

A tous les points de vue, nous nous trouvons ici en présence d'organes en dégénérescence sénile. Au point de vue macroscopique d'abord, la moelle osseuse gélatineuse présente des analogies avec celle des vieillards (Ziegler); il en est de même au point de vue microscopique : rareté des cellules, absence de cellules éosinophiles et d'hématopoièse; abondance des formes de repos (mononucléaires et très peu de myélocytes). Il est intéressant de constater ici l'adaptabilité des organes hématopoiétiques aux besoins : l'animal ne recevant plus de nourriture du milieu extérieur, réduit à un état de torpeur, et par conséquent ayant une vie très limitée (les échanges sont réduits au septième de ceux de la grenouille d'été, comme l'on sait), n'a plus besoin ni d'une grande quantité de leucocytes, polynucléaires notamment, pour la protéger contre les germes qui pourraient pénétrer avec sa nourriture. Aussi, à bout de ressources, elle utilise les globules rouges en excès comme aliment; et elle laisse ses organes hématopoiétiques dans un état de stagnation complète. D'où similitude presque totale entre la rate et la moelle osseuse. Nous pouvons rapprocher l'érythrophagie observée ici de la neuronophagie (Metchnikoff) et d'une façon générale, de l'attaque des éléments nobles des tissus par les leucocytes dans la sénilité (id.).

Il a donc suffi, pour obtenir cette transformation, d'une hyponutrition prolongée. Et une hypernutrition subséquente a pu, en grande partie, l'effacer. Par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf, l'érythrophagie a cessé, un épanouissement cellulaire s'est produit, une hématopoièse, faible il est vrai, a apparu et le nombre d'éosinophiles a augmenté. Sur le terrain où nous nous sommes placés, la disette organique a abouti à la sénilité, et celle-ci a cédé à l'hypernutrition.

C'est là un signe de l'adaptabilité des organes hématopoiétiques aux besoins. Combien celle-ci est profonde, manifeste jusque dans ses moindres détails, c'est ce que nos expériences sur l'injection intrapéritonéale de jaune d'œuf ont permis de constater.

Les réactions observées ont été de deux ordres : les unes, inflammatoires; les autres, hématopoiétiques.

3. — Réactions obtenues, chez les animaux normaux, par les injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf.

a. — INFLAMMATION ASEPTIQUE ET PHAGOCYTOSE.

Le passage dans les milieux circulants de parcelles de jaune d'œuf, ainsi que son apparition dans les organes hématopoiétiques de la grenouille, ont provoqué une véritable inflammation aseptique, un afflux de mononucléaires (1). Chez cet animal on peut suivre, à travers les préparations, les transformations du jaune d'œuf dans les liquides interstitiels; cela devient difficile chez les mammifères, où le sang est si rapidement déblayé du vitellus que nous ne l'y avons pas décelé. Cependant, un afflux leucocytaire vers les organes lymphoïdes existe : chez la souris, la rate s'infiltre en abondance de mononucléaires qui font pour ainsi dire déborder son tissu lymphoïde dans la pulpe splénique ; la rate de lapin présente également un accroissement des corpuscules de Malpighi, mais, tandis que chez la souris le sang circulant dans la pulpe disparait presque complètement, chez le lapin il y a abondance de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles, fait qui se rapproche des observations sur la leucocytose digestive (POHL [2], v. LIMBECK [3], KISCHENSKY [4]), caractérisée notamment par l'apparition de leucocytes éosinophiles dans les organes lymphoïdes. Les ganglions lymphatiques du lapin s'infiltrent de macrophages qui sont allés phagocyter le jaune d'œuf dans le mésentère ou l'épiploon et viennent, par leur confluence, constituer dans le ganglion des cellules géantes.

(1) Voir à ce sujet la note publiée dans le travail de FERNAND HEGER, *Sur la fonction de l'épiploon*. Annales de la Soc. royale des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, XIII, fasc. 1, 1904.

(2) POHL. *Arch. f. exp. Path.* XXV.

(3) v. LIMBECK. Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes, 1896.

(4) KISCHENSKY. Fettresorption im Darmrohr. *Ziegler's Beiträge*, 1902.

b. — HÉMATOPOIÈSE.

La réaction hématopoiétique a consisté, chez la grenouille, en une apparition abondante de myélocytes et de leurs mitoses dans la moelle osseuse, ainsi qu'en la formation de leucocytes éosinophiles aux dépens de myélocytes non granulés, éosinophilie d'autant plus marquée que l'état de nutrition de l'animal était meilleur, comme l'indique le tableau des poids. L'érythropoièse produite au cours des injections de jaune d'œuf a permis de tracer la filiation complète du globule rouge. Dans la rate, l'activité a été moindre : pas de formation d'érythrocytes ou de polynucléaires; peu de mitoses. Les mononucléaires ont subi la transformation macrophagique par augmentation du protoplasme consécutive à la phagocytose, qui, ici, est très abondante. Il y a eu formation de cellules géantes multinucléées par influence de macrophages.

La souris, animal si fragile, a supporté des injections journellement répétées de quantités proportionnellement plus fortes que celles injectées aux grenouilles. Sa moelle osseuse a peu réagi; la rate, au contraire, s'est trouvée en pleine hématopoièse, portant sur les petits et les gros mononucléaires. L'activité a été telle qu'après une semaine environ de traitement, la rate, dont le sang a presque totalement disparu, ne présente plus ni tissu lymphoïde ni pulpe; comme un ganglion lymphatique turgescent, elle n'est plus constituée que par une multitude de mononucléaires entassés pêle-mêle, parmi lesquels les macrophages sont devenus très abondants par transformation des lymphocytes. Il y a un vrai retour à l'état embryonnaire.

La formation des cellules géantes est plus considérable que dans la rate normale. Malgré l'existence d'érythroblastes, l'érythropoièse est nulle.

Par contre, la rate du lapin est restée presque passive. Tout ce qu'on y relève en fait d'hématopoièse, c'est une réaction macrophagique. Le ganglion lymphatique du même animal décèle une activité beaucoup plus grande, qui se manifeste par la grande abondance de mitoses, la production considérable de macrophages et la fusion de ces macrophages en cellules géantes autochtones. Mais là ne s'est pas bornée l'action de l'émulsion de jaune d'œuf : à des endroits du mésentère où normalement existe un faible amas lymphoïde sans structure ganglionnaire nette, de vrais ganglions se sont formés, de volume considérale (1-1cm5 de diamètre), et cela par accumulation de leucocytes mononucléaires et par leur prolifération. La moelle osseuse a réagi elle aussi par une hématopoièse considérable, mais d'ordre tout différent : aug-

mentation, par mitose, des myélocytes basophiles; réaction pseudoéosinophile considérable par transformation de ces myélocytes; réaction éosinophile, plus ou moins intense suivant l'état de nutrition par un mécanisme analogue; peu de modifications dans la formation des cellules géantes et dans l'érythropoïèse.

Ces variations ont eu leur retentissement dans le sang des divers animaux en expérience : à une hypoleucocytose du début a succédé une hyperleucocytose parfois tellement marquée (lapin) qu'elle simulait une leucémie. Ce qui distingue jusqu'à un certain point ces phénomènes de ceux de l'infection, c'est qu'ici ils ne sont pas exclusivement portés sur telle ou telle espèce de leucocytes, bien que cependant chez la grenouille il y ait eu lymphocytose nette (20-50 °/o des leucocytes hématiques).

c. — DE CES EXPÉRIENCES RÉSULTE LA SPÉCIFICITÉ FONCTIONNELLE DES ORGANES LYMPHOÏDES ET MYÉLOÏDES.

A travers la diversité réactionnelle des animaux étudiés, un fait apparaît constant : *c'est la séparation qui s'impose entre les organes lymphoïdes, rate et ganglions lymphatiques, et la moelle osseuse.*

La rate, de par sa structure, est comme le ganglion lymphatique de la circulation sanguine. C'est elle qui se charge de l'érythrolyse (abondance du pigment sanguin; érythrophagie, grenouille inanitiée); c'est là aussi que viennent échouer les éléments étrangers introduits dans la circulation (jaune d'œuf, grenouille), causant, comme conséquences secondaires, la réaction macrophagique et l'hématopoïèse, plus ou moins abondante, suivant l'animal considéré. La rate n'est pas ou est peu la source des macrophages, des cellules phagocytaires; et si, dans un grand nombre de maladies infectieuses, elle constitue le champ de bataille entre l'organisme et son envahisseur [1], ce fait est dû précisément à ce qu'elle filtre le sang et le débarrasse des produits anormaux, d'où attraction en masse des polynucléaires. Conformément d'ailleurs à sa faiblesse hématopoïétique normale, la rate est avant tout un organe digestif. Et si, chez des animaux moins évolués, où la spécialisation

[1] « Dans les tuméfactions aiguës de la pulpe, la coupe n'est pas lisse : la pulpe déborde de toutes parts, recouvrant plus ou moins les follicules et trabécules.... La plus importante des trois parties composantes du parenchyme (pulpe, follicules lymphatiques et cloisons) est sans contredit la pulpe : les principales tuméfactions de la rate dépendent de son augmentation. » VAN DUYSE, Diagnostic anatomo-pathologique, 2e édition. Gand 1901.



est moindre (grenouille, souris), une production cellulaire y existe d'une façon constante, celle-ci, minime, se limite aux leucocytes mononucléaires non granulés et n'apparaît intense qu'à la suite d'une infiltration provenant du ganglion lymphatique.

Tout autre est le rôle de la moelle osseuse, productrice des leucocytes granulés et des globules rouges. La moelle osseuse occupe une situation qui lui permet admirablement de prospérer (nutrition par déchets de l'ostéogénèse?); elle est protégée, beaucoup mieux que la rate, contre l'apport d'éléments nuisibles, tout en pouvant se laisser facilement impressionner par eux et répondre à leurs excitations. La moelle osseuse, par sa situation autant que par ses ressources nutritives, est par excellence l'endroit d'une maturation, d'une formation cellulaire, et c'est d'elle que dépend la défense de l'organisme pendant les infections.

Le ganglion lymphatique est constitué par une accumulation de mononucléaires sur la voie lymphatique. Son architecture est plus ou moins accusée; son volume est variable, et sa plasticité est telle que ces caractères restent subordonnés aux besoins de la nutrition. Plus que la rate, le ganglion lymphatique est le lieu d'origine des mononucléaires non granulés.

Notre étude a donc permis de délimiter nettement la sphère d'action des différents territoires hématopoiétiques. Mais une question se pose : les deux formes-souches leucocytaires ne présentent-elles aucun rapport de parenté. Nous n'entreprendrons pas de discuter cette question ici; nous nous en référons au texte du travail, *loco citato,* où l'on trouvera les renseignements que nous avons pu recueillir à ce sujet. Bien qu'il y ait des probabilités pour l'origine fixe des leucocytes, spécialement chez la grenouille où l'existence de la cellule fusiforme est bien significative, nous ne possédons aucune donnée précise à ce sujet. La moelle est-elle une glande mésodermique à sécrétion cellulaire, comme la glande génitale? [1] C'est une idée bien séduisante, mais qui demande confirmation.

5. — Mode d'apparition et signification des granulations leucocytaires.

Un dernier point reste à examiner : c'est la signification des granulations leucocytaires. Nos recherches ont fourni à ce sujet des éléments précis.

[1] JOLLY. L'évolution des cellules sanguines comparée à l'évolution et à la différenciation des cellules épithéliales *C. R. Soc. Biol.* 1902.



Nous n'insisterons pas sur l'opinion d'ALTMANN [1], suivant laquelle il faut considérer toutes granulations cellulaires d'une façon générale comme des bioblastes contribuant à l'oxygénation de la cellule. C'est là une pure hypothèse, une vue de l'esprit que les faits n'ont pas vérifiée.

EHRLICH a compris différemment le rôle des granulations leucocytaires : suivant lui elles constituent des produits de sécrétion destinés à être déversés au dehors; " ce serait là une fonction des plus importante des leucocytes polynucléaires. „

Si cette hypothèse était fondée, il y aurait lieu de comparer le leucocyte granulé à la cellule galactogène ou à la cellule pancréatique. Et de fait, il n'est pas rare de constater dans les moelles osseuses ou le sang, surtout chez la grenouille, des éosinophiles éclatés, ayant disséminé ainsi leur granulations encore intactes.

Certains, avec KANTHACK [2], ont cru voir en elles le substratum des ferments solubles leucocytaires. Mais une telle opinion est difficilement soutenable depuis qu'il est démontré que les macrophages, non granulés, ont un pouvoir digestif marqué.

Malheureusement, l'imperfection des méthodes histochimiques n'a pas permis de définir la nature des granulations. Tout au plus pouvons-nous admettre comme probable la nature vitelline de la granulation éosinophile, comme l'a signalé VAN DER STRICHT. En effet, les inclusions de jaune d'œuf se teintent d'une façon similaire. CANTACUZÈNE [3], par l'injection de parenchyme hépatique dans le péritoine, obtint dans les leucocytes des enclaves qui se coloraient comme la granulation éosinophile; de même, MESNIL, par la phagocytose de bactéries. Ces faits plaident en faveur de la nature albumineuse de cette granulation.

Peut-être faut-il considérer la granulation pseudo-éosinophile comme l'aboutissant naturel de l'évolution du protoplasme leucocytaire, puisqu'elle se forme par transformation de la granulation basophile métachromatique. Et, en effet, malgré le rôle spécialement utile des microphages neutrophiles ou pseudo-éosinophiles dans l'infection, les injections de jaune d'œuf ont abouti régulièrement à une pseudo-éosinophilie, alors, qu'au point de vue téléologique, cela semble une réaction déplacée, tandis qu'elle a sa raison

(1) ALTMANN. Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 1894.

(2) KANTHACK and HANKIN. Proceed. of the Cambridge phil. Soc. 1892.

(3) CANTACUZÈNE. Recherches sur le mode de résorption des cellules hépatiques. Ann. Inst. Past. 1902.

d'être dans les expériences de ROGER et JOSUÉ (¹) qui agissaient sur la moelle osseuse par des substances bactériennes.

Au contraire, la granulation éosinophile apparaît dans le protoplasme indépendamment de la granulation métachromatique. Elle ne résulte pas, comme MESNIL l'a cru, d'une phagocytose.

Il est facile, en effet, dans nos expériences, de dissocier celle-ci de la formation des granulations éosinophiles (voir pl. 1, fig. IX et XI) : alors que les granulations de jaune d'œuf des macrophages de grenouille, primitivement très semblables aux éosinophiles, perdent progressivement en affinité acide et se transforment en graisse, dans d'autre cellules, myélocytes, apparaissent des granulations éosinophiles augmentant de volume au fur et à mesure que le noyau subit une maturation.

Cette formation de leucocytes éosinophiles, abondante normalement dans les moelles en pleine hématopoièse, s'exagère surtout chez les grenouilles dont l'état de nutrition s'est notablement amélioré par les injections de jaune d'œuf. Il en est de même chez le lapin où la réaction éosinophile a aussi été obtenue.

Faut-il rapprocher ces données des recherches cliniques qui ont démontré qu'au cours des maladies infectieuses, la chute de la température coïncide avec la réapparition des éosinophiles dans le sang ? Dans certains cas même, comme la fièvre typhoïde, il y a à ce moment leucocytose éosinophile (NEUSSER [²], CANON [³]).

Les granulations du type des *Mastzellen* sont très rares chez les mammifères normaux, aussi bien dans le sang que dans les organes hématopoiétiques, mais apparaissent en abondance dans le tissu inflammatoire lors d'état morbide. METCHNIKOFF a émis l'idée que ces granulations sont peut-être en relation avec les déchets de la nutrition dont les leucocytes débarrassent l'organisme. Dans nos préparations, les *Mastzellen* sont absentes. Nous nous croyons donc autorisé à conclure qu'il s'agit là *d'une forme pathologique, qui ne doit pas figurer dans le cadre des leucocytes normaux*. Son apparition indique que le terrain est morbide d'une façon générale ou locale (⁴).

(¹) ROGER et JOSUÉ. La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections.

(²) NEUSSER. Klinisch-hämatologische Mitteilungen Wien. klin. Wochenschr. 1892.

(³) CANON. Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker Deutsche med. Wochenschr. 1892.

(⁴) La Mastzelle constituerait-elle un myélocyte basophile dont l'évolution normale a été entravée ? Voir à ce sujet mon travail *loco citato*. C'est un point qui m'occupe en ce moment, en même temps que l'étude de l'application des résultats de cette recherche aux faits cliniques.



Au contraire, *les granulations éosinophiles apparaissent alors que l'animal est dans un excellent état de nutrition, tant à l'état normal que dans les conditions expérimentales.* Ce fait nous permet de conclure que *le leucocyte éosinophile est une cellule chargée de réserves.* C'est elle qui constitue en réalité la vraie *Mastzelle* (1).

V. — Vue d'ensemble.

A. — *Genèse des cellules sanguines.*

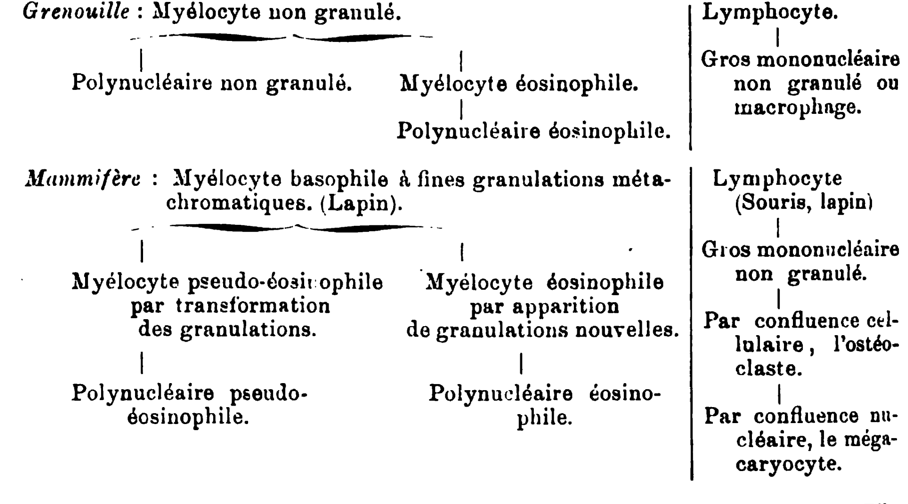
a) Cytologie. — La différence fondamentale entre l'érythroblaste et la cellule fusiforme de la grenouille.

Le *myélocyte non granulé* et le *myélocyte éosinophile* chez la grenouille.

Le myéolocyte *à fines granulations basophiles métachromatiques* du lapin.

b) Généalogie. — 1. Le globule rouge est *originellement* distinct du leucocyte. Il se produit chez la grenouille par *pycnose* nucléaire, et chez le lapin, par *karyolyse.*

2. *Les leucocytes se subdivisent en deux séries : myéloïde, dont la souche est le myélocyte, et lymphoïde, dont la souche est le lymphocyte.* Leur filiation est indiquée dans le tableau ci-dessous :



(1) Cette constatation ne s'applique évidemment qu'à l'état physiologique. Elle n'est nullement en désaccord avec l'existence d'éosinophilies pathologiques (helminthiasiques, médicamenteuses, dermatologiques, etc....) et qui constituent par rapport à cette éosinophilie normale une déformation et une exagération d'ordre similaire à celle de la leucémie par rapport à la leucocytose.

B. — *Modifications fonctionnelles des organes hématopoiétiques.*

1. Modifications saisonnières chez la grenouille : Hématopoièse et éosinophilie estivales.

2. Modifications survenues au cours de l'inanition : mononucléose de la moelle osseuse dépourvue de myélocytes; érythrophagie dans la rate. Etat de sénilité.

Par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf, il a été possible de relever sensiblement l'état de ces organes et d'y provoquer une hématopoièse légère.

3. Réactions obtenues chez des animaux normaux adultes par les injections intra-péritonéales d'émulsion de jaune d'œuf.

a) *Inflammation aseptique* et *phagocytose.*

b) *Exagération de l'hématopoièse* : Son exagération dans la moelle osseuse ; réaction macrophagique de la rate et du ganglion lymphatique.

Faits particuliers a la grenouille : Apparition abondante de myélocytes (mitoses) et éosinophilie *dans la moelle osseuse*; formation de cellules géantes multinucléées *dans la rate.*

Faits particuliers a la souris : Lymphopoièse (mitoses); réaction macrophagique; formation abondante de cellules géantes, retour à l'aspect embryonnaire *dans la rate.*

Faits particuliers au lapin : Passivité de la *rate.*

Eosinophilie et *pseudo-éosinophilie* de la *moelle osseuse* (mitoses).

Lymphopoièse, réaction macrophagique et formation de cellules géantes multinucléées dans le *ganglion lymphatique.*

Il résulte en outre des expériences une *spécificité fonctionnelle des organes hématopoiétiques lymphoïdes et myéloïdes*, et des indications concernant la *signification des granulations leucocytaires.* Tandis que *la Mastzelle doit être considérée comme une cellule pathologique, le leucocyte éosinophile constitue une cellule chargée de réserve et son abondance est fonction du bon état de la nutrition.*



Tels sont les éléments nouveaux apportés à la connaissance des cellules hématiques, éléments dont l'importance pratique n'échappera pas au point de vue de l'étude des maladies du sang et de ses organes formateurs.



Mais ce n'est pas là, croyons-nous, l'unique intérêt de ce travail. Il a été possible d'imprimer aux organes hématopoéitiques telle orientation désirée, tout en les maintenant sur le terrain de la physiologie. Notre méthode d'expérimentation a permis d'assister à l'éclosion des formes-souches des cellules sanguines, de suivre pas à pas toutes les phases de leur multiplication, les changements de forme de leur noyau, la différenciation de leur protoplasme, la naissance et les transformations de leurs granulations Ces recherches ont ainsi constitué une contribution à l'étude de la dynamique cellulaire.

* * *

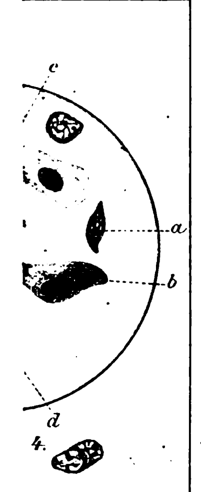
Ce travail a été fait à l'Institut de physiologie de l'Université de Bruxelles. (Laboratoire de M. Demoor). Que MM. les professeurs Demoor et Heger, dont les bienveillants et savants conseils nous ont été d'un précieux secours, reçoivent ici l'expression de notre vive reconnaissance. Nous tenons à associer à ces remercîments M. le Dr Bordet, qui a bien voulu s'intéresser à nos recherches.

Résumé.

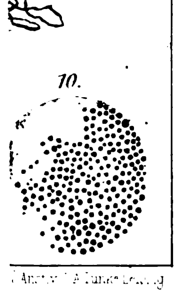
Le présent travail étudie par voie expérimentale les modifications fonctionnelles des organes hématopoiétiques. Les expériences faites dans ce sens ont déterminé l'action de l'inanition, de la soif, des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf sur différentes séries d'animaux (grenouille normale, grenouille inanitiée, souris, lapin). Ces expériences ont permis de mettre en relief le pouvoir réactionnel propre aux batraciens et aux mammifères. Il a été possible de suivre, avec la précision que comporte une étude microscopique approfondie, le mode de pénétration du vitellus dans l'organisme, son emmagasinement, puis sa disparition dans les tissus, ainsi que les excitations fonctionnelles qu'il apporte aux organes hématopoiétiques (1). De l'étude des réactions hématopoiétiques obtenues se dégage une conception personnelle de la parenté, de la filiation et de l'origine des cellules hématiques chez l'animal adulte.

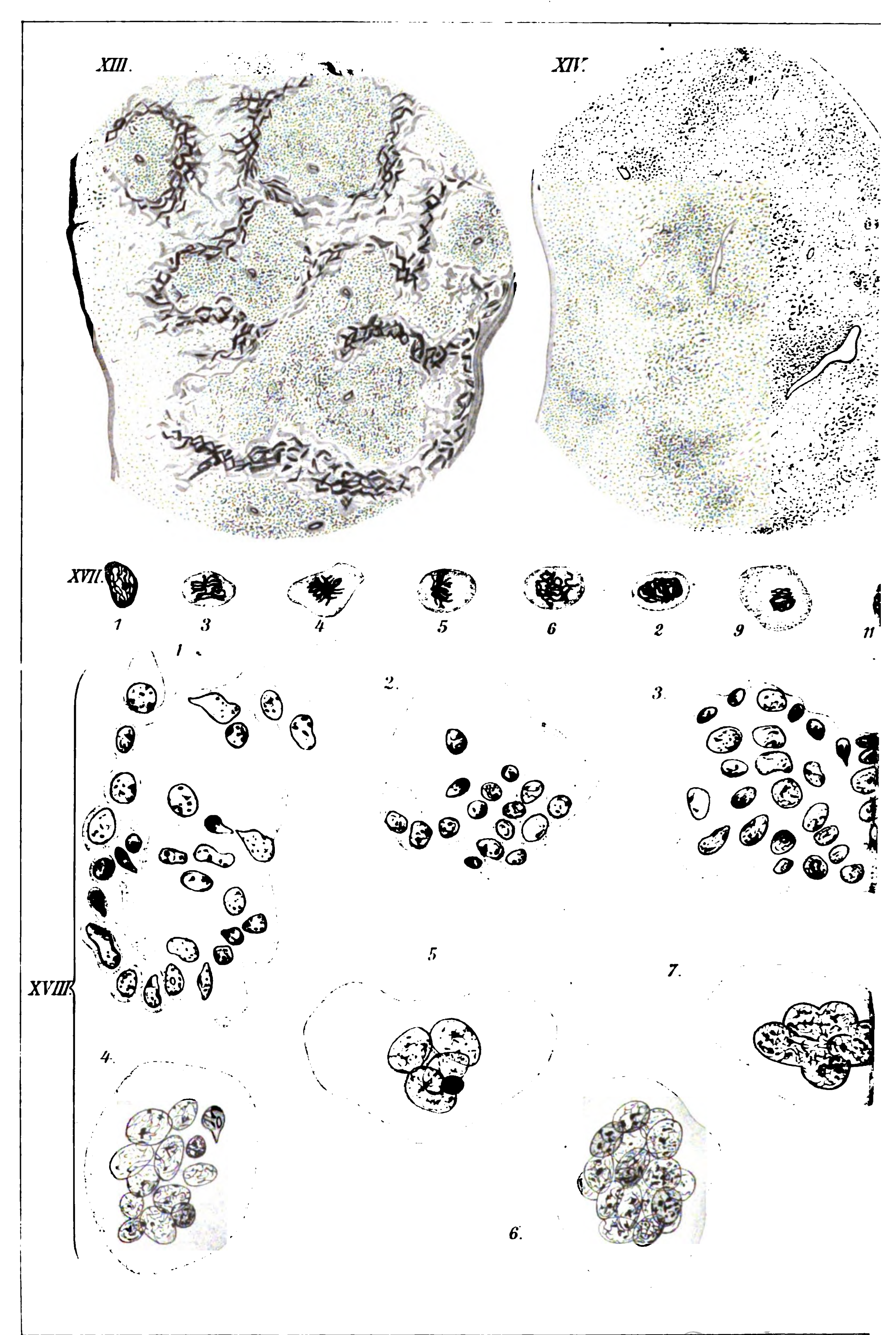
(1) Nous croyons qu'il y aurait lieu d'utiliser une méthode de ce genre, ou tout au moins le principe de cette méthode, afin d'augmenter la résistance de l'organisme, ot, par une surproduction leucocytaire, de mieux l'armer dans la lutte contre les infections. Nous nous réservons de donner à cette idée l'extension expérimentalo qu'elle pourrait comporter.




c
a
b
d
4.


c'
f
c


10.



E. Blumenthal ad nat. del.

Planche 3.

XV.

c

a

a

10

7

XX.

c

b

a

XXI.

b



XIII.

XVII.

1

XVIII.

4.

R. Blumenthal

I.

c

e

b

a

f

XXVII.

b

a

a

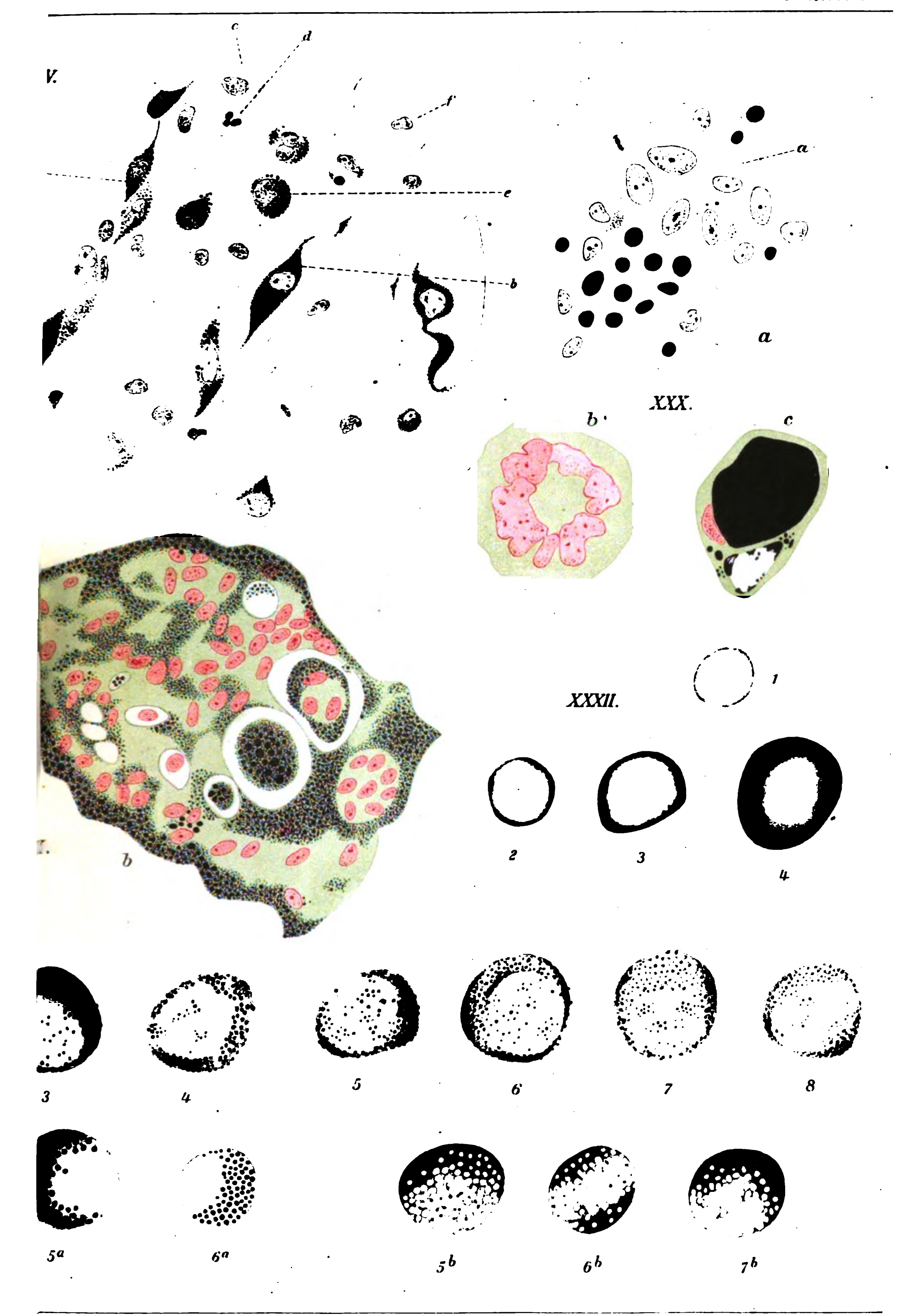
XXIX.

XXXI.

2

10

11


V.
c
d
f
e
b
a
a
XXX.
b
c
XXXII.
1
2
3
4
b
3
4
5
6
7
8
5a
6a
5b
6b
7b

XIII.

XVII.

1

XVIII.

4.

R. Blumenthal ad n.

V.

c

e

b

a

f

XXVII.

b

a

a

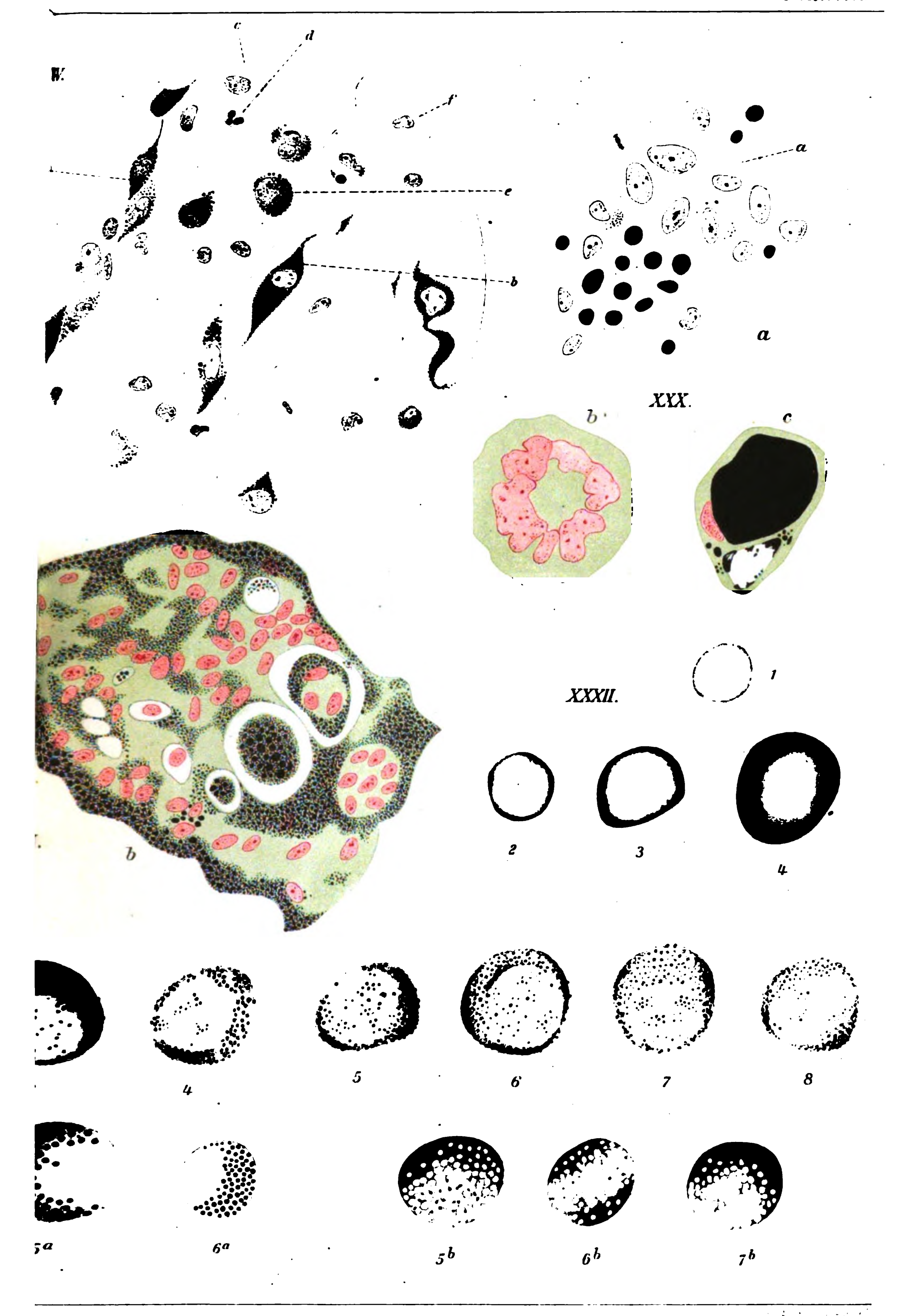
XXIX.

XXXI.

2

10

11


W.
c
d
f
e
b
a
a
XXX.
b
c
b
XXXII.
1
2
3
4
4
5
6
7
8
5a
6a
5b
6b
7b

EXPLICATION DES PLANCHES.

Planche 1.

Grenouille [1].

FIGURE I. — *Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche autopsiée en mars.* Peu de cellules. Prédominance des leucocytes mononucléaires non granulés. Quelques myélocytes (*a*). Éosinophiles rares. Alcool-éther. Hématoxyline-éosine. Fort grossissement.

FIGURE II. — *Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche autopsiée en août.* Abondance des cellules, graisse en quantité moindre. Peu de globules rouges (*a*). Les myélocytes ne sont pas nombreux dans cette préparation (*b*); la plupart ont subi la transformation polynucléaire (*c*). Grand nombre d'éosinophiles (*d*). Même mode de préparation ; même grossissement.

FIGURE III. — *Rate de grenouille inanitiée. a* et *a'*, cellules fusiformes. Altération des globules rouges (*b*) dont certains (*c*) sont rongés par des mononucléaires (*d*). Liquide de HERRMANN. Safranine-picro-indigo-carmin. Fort grossissement.

FIGURE IV. — *La cellule fusiforme et ses formes de transition au mononucléaire non granulé.* Rate de grenouille (janvier). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE V. — *Moelle osseuse de grenouille en réaction hématopoiétique (injection intrapéritonéale d'émulsion de jaune d'œuf).* Grenouille nº 5.

La leucopoièse et l'éosinophilie prédominent. Abondance de myélocytes (*a*). Lymphocytes (*b*); polynucléaires (*c*); gros mononucléaires lymphatiques (*d*), avec enclaves de vitellus (*e*) ; myélocytes éosinophiles (*f*) ; éosinophiles adultes (*g*) ; érythroblates (*h*) ; mitoses de myélocytes (*i*).

Remarquer le volume considérable des cellules, notamment de celles qui ont phagocyté (*e*) et qui sont au stade de digestion ; les taches grisâtres correspondent à du vitellus en voie de dissolution et de transformation, tandis que les boules rouges représentent du jaune d'œuf non encore altéré.

Le fond de la préparation est chargé de vitellus (*k*). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VI. — *Moelle osseuse de grenouille en réaction hématopoiétique (injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf).* Grenouille nº 4. Ici le fond a été totalement nettoyé du jaune d'œuf. Les myélocytes (*a*), moins nombreux, sont plus petits, s'acheminant davantage vers le polynucléaire. *b*, *b'* sont différentes formes de mononucléaires lymphatiques qui ont phagocyté et dont le protoplasma digère les enclaves ; cellules fusiformes (*c*) ; érythropoièse abondante, permettant de suivre la filiation du globule rouge, depuis l'érythroblaste originel (*d*) jusqu'à la forme adulte (*g*) ; *e*, *f*, stades de formation du globule rouge.

[1] Toutes les préparations de grenouille représentées ici sont des frottis en lamelles.

Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VII. — *Rate de grenouille injectée* (grenouille n° 4). La phagocytose y atteint son apogée. Aux dépens des lymphocytes (*a*) se constituent les macrophages (*b*, *c'*), dont la plupart sont bourrés de vitellus phagocyté (*c*, *d*). Formation de cellules géantes par confluence des macrophages (*e*). Les globules rouges (*f*) sont abondants. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VIII. — *Évolution du globule rouge.* (Moelle osseuse, grenouille n° 4).

1-13, formation du globule rouge adulte, par mitose, accroissement protoplasmique, formation d'hémoglobine et pycnose du noyau.

Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE IX. — *Leucocytes lymphoïdes* (rate de grenouille) : 1, 2, mitoses de petits mononucléaires. Liquide de HERRMANN, hématoxyline au fer. Immersion.

3*b*. La mitose d'un mononucléaire en pleine phagocytose. La figure chromatique est irrégulière (peloton), sans doute à cause de la pression intérieure. La décoloration des enclaves vitellines indique leur digestion progressive.

4-10. Transformations subies par les cellules qui ont phagocyté du vitellus : ou bien la digestion se fait soit sans (3*a*), soit avec confluence en boules (5) du jaune d'œuf, le noyau étant refoulé à la périphérie et présentant des encoches qui correspondent au contenu de la cellule (4 et 5) ; ou bien la cellule se vacuolise (6) ; ou bien encore elle se charge de granulations graisseuses par transformation partielle (8), puis totale (7) des enclaves vitellines. Dans ces deux derniers cas, la cellule peut mourir et se désagréger (10). Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.

11, 12, 13, mêmes stades, dans des préparations fixées à l'alcool absolu et colorées au triacide, montrant la différence avec des cellules éosinophiles. (Cp. fig. XI, 9 et 10.)

FIGURE X. — *Filiation des leucocytes myéloïdes. Évolution du myélocyte non granulé.* Moelle osseuse en réaction par injections de vitellus. Herrmann. Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.

1, le myélocyte non granulé, souche des polynucléaires.

2-15, les différentes phases de sa mitose.

L'évolution ultérieure est la suivante :

Ou bien A. 16-23, *maturation du myélocyte non granulé sans apparition de granulations.* Le noyau se rappetisse, se retire à un pôle de la cellule en devenant plus ou moins hémisphérique (16) ; sous cette forme, la mitose est encore possible (17) ; puis, la lobulation augmente en même temps que le nucléole plasmatique disparaît et la structure devient plus grossière (18, 19), tout en permettant la division indirecte (20). Les formes suivantes (21, 22) ne peuvent plus mitoser. La lobulation est parfois plus profonde, au point de dissocier le noyau en plusieurs fragments appendus au corpuscule central par quelques filaments achromatiques (23). Le polynucléaire peut subir une transformation ultérieure :

24-28, formation du noyau annulaire, par incurvation des extrémités du noyau (24), et leur fusion progressive (25-28).

Ou bien B. FIGURE XI 1-10. — ***Formation du leucocyte éosinophile aux dépens du myélocyte non granulé.*** Apparition des granulations éosinophiles (2); leur accroissement en nombre et en volume (3-8) en même temps que la transformation du noyau (6-8). Même mode de préparation. Immersion.

9, 10, les mêmes, fixation à l'alcool absolu et coloration au triacide.

FIGURE XII. — ***Filiation des leucocytes lymphoïdes.*** (Rate de grenouille.)

1-4, formation du gros mononucléaire. Herrmann. Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.

Planche 2.

Souris.

FIGURE XIII. — ***Rate de souris normale.*** Délimitation nette entre les corpuscules de Malpighi et la pulpe par le lacis vasculaire. Liqueur de Flemming. Safranine-picro-indigo-carmin. Faible grossissement.

FIGURE XIV. — ***Rate de souris injectée*** (souris n° 1). On devine à peine la structure normale, par les différences de densité du tissu. Fusion des follicules et de la pulpe; absence de sang. Même mode de préparation. Même grossissement.

FIGURE XV. — ***Rate de souris normale*** Frottis. Mononucléaires plus (*a*) et moins (*a'*) chromatiques, de petite taille. Leucocytes à noyau réniforme (*b*) et polynucléaires (*c*), ceux-ci pourvus d'appendices en massue. Abondance de globules rouges (*d*). Même mode de préparation. Fort grossissement.

FIGURE XVI. — ***Rate de souris injectée.*** Frottis (souris n° 1).

Petits mononucléaires (*a*), et leurs différentes formes de transition au gros mononucléaire macrophage (*f*). Accroissement du protoplasme (*b*, *c*), en même temps qu'augmentation de volume du noyau (*d*, *e*, *f*). Mitoses des mêmes mononucléaires (*g*). Leucocytes polynucléaires (*i*) et annulaires (*h*). Globules rouges rares. Même grossissement.

FIGURE XVII. — ***Évolution du leucocyte lymphoïde de la souris.*** (Rate).

1-6. Plusieurs phases de la mitose des mononucléaires.

7, 8. Gros mononucléaires macrophages; 9, 10, mitoses de ces cellules.

11. Leucocyte annulaire en mitose. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XVIII. — ***Formation de la cellule géante dans la rate de souris.*** Accumulation de mononucléaires (1), qui fusionnent leur protoplasme et s'isolent du milieu environnant (2. 3); groupement des noyaux en amas (4, 5), accollement des uns aux autres (6), puis confluence en un noyau polycylique (7) de façon à constituer la cellule géante typique. Liqueur de Flemming, Safranine-picro-indigo-carmin et Heidenhain. Immersion.

Lapin.

FIGURE XIX — B. ***Ganglion lymphatique développé dans le mésentère d'un lapin, sous l'influence des injections de jaune d'œuf*** (lapin n° 6). Les dimensions du même à l'état normal sont indiquées en A. La capsule est épaissie (*a*) et délimite par en-

droits les lobules (*b*). La disposition en follicules et en sinus est méconnaissable. Immigration de macrophages graisseux (*c*) qui confluent en cellules géantes (*d*). Formation de cellules géantes autochtones. (*e*) Liqueur de Flemming. Safranine-picro-indigo-carmin. Fort grossissement.

FIGURE XX. — *Moelle osseuse de lapin en réaction hématopoiétique, sous l'influence d'injections répétées d'émulsion de jaune d'œuf* (épiphyse, lapin n° 3). Disposition en travées épithélioïdes (*a*), par suite de la turgescence vasculaire (*b*) et de la rareté des cellules graisseuses (*c*). Même mode de préparation.

FIGURE XXI. — *Moelle osseuse de lapin normal* (épiphyse). Le tissu médullaire (*a*) est parsemé d'un grand nombre de vacuoles graisseuses dont la dimension est considérable (*b*, *b'*). La graisse n'a été dessinée que dans un coin de la préparation (*b*). Même mode de préparation.

Ces deux figures sont dessinées à la même échelle (faible grossissement).

FIGURE XXII. — *Plurimitose d'une cellule géante*, dans la moelle osseuse épiphysaire du lapin n° 4. Coupe. Remarquer l'irrégularité de la disposition des figures mitosiques, qui s'enchevêtrent et se superposent les unes aux autres. Sublimé formol. Hématoxyline Éosine. Immersion.

Planche 3.

Lapin (suite).

FIGURE XXIII. — *Moelle osseuse épiphysaire en réaction hématopoiétique sous l'influence des injections de vitellus* Lapin n° 4. Frottis Alcool absolu. Triacide. Immersion Lymphocytes (*a*), gros mononuclaires (*b*). Myélocytes pseudo-éosinophiles à différents stades de leur formation (*c*, *d*, *e*) et de leur maturation (*f*, *g*), aboutissant au polynucléaire pseudo-éosinophile (*h*). Myélocytes éosinophiles (*i*). Érythroblaste (*k*) et globules rouges adultes (*l*). Les mitoses ne sont pas mises en relief par la fixation à l'alcool absolu ; elles existent très nombreuses dans les préparations au Flemming. On constate ici avec netteté la réaction pseudo-éosinophile et éosinophile.

FIGURE XXIV. — *Sinus souscapsulaire du ganglion lymphatique représenté planche 2, figure XIX. Immersion.* Endroit *c*. Lapin n° 6. Coupe. Sinus (*b*) compris entre la capsule (*a*) infiltrée de graisse et contenant des cellules graisseuses. On aperçoit la limite inférieure d'un follicule (*c*). On voit tous les stades de formation de la cellule géante. Certaines ont englobé des mononucléaires (*d*).

FIGURE XXV. — *Grand épiploon de lapin injecté au moyen de vitellus.* Lapin n° 3. Coupe. Les cellules endothéliales sont en partie chargées de granulations graisseuses (*a*), ainsi que les cellules fixes (*b*). Infiltration par des mononucléaires (*c*) et quelques polynucléaires (*d*). Beaucoup de mononucléaires de grande taille ou macrophages sont chargés de graisse (*e*). Nombreuses formes de transition entre les cellules fixes et les cellules mobiles (*f*). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXVI. — *Moelle osseuse épiphysaire.* Lapin n° 4. Même préparation que celle de la figure XXIII, mais colorée au bleu polychrome d'Unna. Immersion.

Myélocytes basophiles (*a*); d'autres sont très peu pourvus de granulations métachromatiques (*b*), présentent un protoplasme faiblement basophile. Ce sont des myélocytes dont les granulations subissent la transformation pseudo-éosinophile. De telles granulations apparaissent comme de fines vacuoles incolores, détail que la lithographie a peu rendu.

Mononucléaires non granulés (*c*) Leucocytes éosinophiles (*d*); dans les interstices entre les granulations éosinophiles (grandes vacuoles) persistent des granulations métachromatiques. Érythroblastes (*e*).

La comparaison entre cette figure et la figure XXIII montre que les granulations métachromatiques sont beaucoup moins abondantes que les pseudo-éosinophiles. D'autre part, les granulations métachromatiques existent très nombreuses dans une moelle osseuse normale (fig. XXXI), non en réaction pseudo-éosinophile ou éosinophile.

FIGURE XXVII. — *Moelle osseuse épiphysaire de lapin normal.* Même mode de préparation. Immersion.

Myélocytes basophiles à différents stades de leur évolution. Les uns à protoplasme fortement basophile, ne contenant que peu de fines granulations métachromatiques (*a*), d'autres dont le protoplasme se colore moins intensément et se constelle de granulations métachromatiques (*b*). L'un d'eux est en mitose (*c*). Les granulations métachromatiques persistent encore dans les polynucléaires incomplètement mûris (*d*).

Érythroblastes dépourvus d'hémoglobine (*e*) et globules rouges abondants (*f*).

FIGURE XXVIII. — *Mitose de cellule fixe, survenue au moment où les enclaves de vitellus phagocyté se sont transformées en graisse.* Épiploon. Lapin nº 3. Préparation de la figure XXV. Immersion.

FIGURE XXIX. — *b. Cellule géante* de taille colossale, dans un sinus sous-capsulaire de ganglion lymphatique du mésentère (lapin injecté nº 3). Cette figure montre nettement l'origine pluricellulaire ; il y a eu phagocytose d'autres cellules géantes de taille moindre, dont l'une est totalement graisseuse, ainsi qu'englobement de leucocytes mononucléaires. Coupe. Même mode de préparation. Immersion.

d. Cellule géante autochtone, formée dans une travée folliculaire du même ganglion. Coupe. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXX. — Moelle osseuse épiphysaire, lapin nº 3 (cp. fig. XX).

a. Formation de la cellule géante par fusion des gros mononucléaires.

b. Cellule géante à un stade plus avancé.

c. Formation de la cellule graisseuse aux dépens d'un macrophage.

Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXXI. — *Filiation des leucocytes myéloïdes; évolution du myélocyte basophile à fines granulations métachromatiques.* Frottis de moelle osseuse. Alcool absolu. Fig. 1-11, 5*a* et 6*a*. Éosine bleu (technique personnelle) 5*b*-7*b*, bleu polychrome. Immersion.

1, le myélocyte basophile, pourvu de quelques fines granulations métachromatiques. Ces granulations augmentent en nombre (2, 3, 4) en même temps que le

protoplasme perd de son affinité basique. L'évolution ultérieure est la formation soit du polynucléaire pseudo-éosinophile, soit du polynucléaire éosinophile.

A. 5-11, *formation du myélocyte, puis du polynucléaire pseudo-éosinophiles.* Les granulations changent peu à peu d'affinité. Elles se teignent moins fortement par le bleu de méthylène, et virent légèrement au rose. A certains endroits de la cellule, les granulations prennent franchement l'éosine (5) : elles sont devenues pseudo-éosinophiles. Les granulations pseudo-éosinophiles augmentent en nombre (6) sur un fond de moins en moins basophile (7, 8), en même temps que la cellule diminue de volume et que le noyau prend progressivement la forme polynucléaire (9, 10). Les granulations métachromatiques sont de plus en plus rares, jusqu'à disparaître finalement (11).

Les formes 6-8 constituent des myélocytes pseudo-éosinophiles ; 9-10 sont des formes de transition ; 11 est un polynucléaire.

B. 5*a*-7*b*, *formation du myélocyte, puis du polynucléaire éosinophiles.* Les granulations éosinophiles apparaissent dans le myélocyte basophile, distinctes dès le début des granulations métachromatiques (5*a*) qui disparaissent ultérieurement (6*a*). Leur mode de disparition est nettement démontré par la coloration au bleu polychrome (5*b*-7*b*). Celle-ci permet de constater que les fines granulations métachromatiques, abondantes tout d'abord dans le myélocyte éosinophile où elles occupent les interstices entre les granulations éosinophiles (5*b*), diminuent ensuite en nombre (6*b*) pour se dissoudre finalement en laissant, comme trace, un liséré pourpré délimitant par places les granulations éosinophiles (7*b*).

FIGURE XXXII. — *Évolution du leucocyte lymphoïde.* Frottis de rate. Alcool absolu. Éosine bleu. Immersion.

Le lymphocyte (1) s'entoure d'une zone protoplasmique plus abondante (2), plus nettement basophile (3), et, en augmentant de volume, constitue le macrophage (4).

[612.398.17] [Q 1145]

DE L'EMPLOI DE L'OR COLLOÏDAL POUR CARACTÉRISER LES ALBUMOSES PRIMAIRES

PAR EDGARD ZUNZ.

(Institut de thérapeutique. Université de Bruxelles.)

I. — INTRODUCTION.

LOTTERMOSER et VON MEYER (1) ont constaté en 1897 qu'en ajoutant de l'albumine à une solution d'argent colloïdal, celle-ci ne précipite plus par l'adjonction de chlorure de sodium ou d'acide chlorhydrique. Le même fait a été observé par ZSIGMONDY (2) pour l'or colloïdal.

Si l'on ajoute du chlorure de sodium à une solution rouge vif d'or colloïdal préparée selon les indications de cet auteur (3), le liquide vire presque aussitôt au bleu d'une façon fort analogue à ce qui se passe lorsque de la teinture de tournesol rouge devient alcaline. Ce phénomène est dû d'après ZSIGMONDY (4) à un processus physique : les très petites particules d'or de la solution rouge vif d'or colloïdal (5) s'agglomèrent en particules plus grandes de couleur bleue qui se précipitent au bout d'un certain temps; on constate alors un précipité bleu noirâtre tandis que le liquide surnageant est devenu incolore.

ZSIGMONDY appelle " *indice d'or* " *(Goldzahl)* d'une substance colloïde la quantité de celle-ci qui suffit à empêcher que l'addition d'un centimètre cube d'une solution à 10 % de chlorure de sodium à 10 centimètres cubes d'une solution rouge vif d'or

(1) A. LOTTERMOSER und E. VON MEYER. *Zur Kenntniss des colloïdalen Silbers I.* Journ. f. prakt. Chem. 1897, N. F., LVI, 241-247.

(2) R. ZSIGMONDY. *Die hochrothe Goldlösung als Reagens auf Colloïde.* Zeitschr. f. analyt. Chemie, 1901, XL, 697-719.

(3) R. ZSIGMONDY. *Ueber wässrige Lösungen metallischen Goldes.* Liebig's Annalen, 1898, CCCI, 29.

(4) R. ZSIGMONDY. *Ueber lösliches Gold.* Zeitschr. f. Elektrochem. 1898, IV, 546.

(5) L'expression " *solution d'or colloïdal* " n'est employée que pour la facilité de l'exposé; elle ne doit pas être prise à la lettre. Toutes les soi-disant solutions colloïdales tant de métaux que de substances albuminoïdes, d'acide silicique, etc., ne sont très probablement que des suspensions extrêmement fines, des systèmes microhétérogènes, dont les propriétés doivent, par conséquent, différer de celles des solutions homogènes proprement dites. On trouvera des renseignements à ce sujet dans l'excellent livre de E. COHEN (*Vorträge für Ärzte über physikalische Chemie*, Leipzig, 1901, p. 29) et dans le remarquable article de G. BREDIG (*Die Elemente der chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung.* Ergeb. d. Physiol., 1902, fasc., 1, 134-212.)

colloïdal fasse virer presque aussitôt cette dernière vers le violet. En pratique, l'indice d'or est compris entre 2 chiffres, dont l'un représente le nombre de milligrammes de la substance examinée qui suffit à atténuer le virage, l'autre le nombre de milligrammes de celle-ci nécessaire pour l'empêcher complètement.

Pour rechercher cet indice, on verse dans une série de gobelets de 50 centimètres cubes de contenance et de diamètre égal, des quantités croissantes de la solution du colloïde à examiner. On ajoute ensuite dans chacun de ces gobelets, en agitant constamment, 5 centimètres cubes de la solution d'or colloïdal, puis, après 3 à 5 minutes de repos, en agitant de nouveau, 1/2 centimètre cube d'une solution aqueuse à 10 % de chlorure de sodium. On obtient ainsi une série de liqueurs colorées en bleu, bleu violacé, violet, violet rougeâtre, rouge violacé ou rouge vif selon leur plus ou moins grande teneur en substance colloïde. ZSIGMONDY prend comme limite inférieure de l'indice d'or le double (¹) de la quantité de substance colloïde renfermée dans le dernier gobelet dont le contenu présente une teinte violacée nette, comme limite supérieure le double de la quantité de substance colloïde renfermée dans le premier gobelet dont le contenu reste rouge vif. La limite inférieure se reconnaît très facilement, tandis qu'à cause des diverses teintes qui passent insensiblement du rouge violacé au rouge net, il faut quelque habitude pour déterminer d'une façon très précise la limite supérieure.

Les recherches de ZSIGMONDY sur l'indice d'or des substances colloïdes l'ont amené à diviser celles-ci en 4 groupes : 1° colloïdes très actifs (gélatine, caséine), dont 0 milligr. 005 à 0 milligr. 1 suffisent à empêcher le virage de l'or colloïdal; 2° colloïdes actifs (gomme arabique, albumine d'œuf), dont il faut 0 milligr. 1 à 10 milligr. pour empêcher le virage de l'or colloïdal; 3° colloïdes peu actifs (dextrine, amidon de pomme de terre), dont 10 à 500 milligrammes sont nécessaires pour empêcher le virage de l'or colloïdal; 4° colloïdes inactifs (mucus, acide silicique), qui ne parviennent pas à empêcher le virage de l'or colloïdal. Toutes les substances colloïdes ne présentent donc pas l'indice d'or, et celui-ci varie beaucoup de l'une à l'autre. ZSIGMONDY attribue à la recherche de cet indice autant d'importance pour l'identification des substances colloïdes qu'à celles de l'indice d'iode de VON HÜBL ou de l'indice de KÖTTSTORFER, couramment employés dans la détermination des graisses.

SCHULZ et ZSIGMONDY (²) ont montré que, pourvu que l'on suive exactement les prescriptions de ZSIGMONDY, la recherche de l'indice d'or peut rendre de grands services pour caractériser les substances albuminoïdes. Ces observateurs ont déter-

(¹) On doit multiplier par 2 la quantité de substance colloïde, puisqu'on n'emploie dans les expériences que 5 centimètres cubes et qu'on calcule l'indice sur 10 centimètres cubes.

(²) FR. N. SCHULZ und R. ZSIGMONDY. *Die Goldzahl und ihre Verwertbarkeit zur Charakterisierung von Eiweissstoffen*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 1903, III, 137-160.

miné l'indice d'or du blanc d'œuf (0.08-0.15) et des substances qui le constituent : globuline (0.02-0.05), ovomucoïde (0.04-0.08), ovalbumine cristallisée (2-8). Il en résulte qu'il existe des différences notables entre ces divers corps et notamment que l'ovalbumine cristallisée a un indice d'or beaucoup plus élevé que les autres matières protéiques contenues dans le blanc d'œuf.

D'autre part, E.-P. PICK (¹) a appelé l'attention sur les différences que présentent la constitution et les propriétés chimiques des 3 albumoses primaires qui proviennent de la digestion pepsique de la fibrine, c'est-à-dire la protalbumose et l'hétéroalbumose de KÜHNE et le corps appelé par PICK glycoalbumose et auquel HOFMEISTER (²) propose de donner plutôt le nom de synalbumose. L'hétéroalbumose contient 39 °/₀ de son azote sous forme basique; elle ne donne guère de tyrosine et d'indol, mais beaucoup de leucine et de glycocolle. La protalbumose contient moins d'azote basique que l'hétéroalbumose et donne beaucoup de tyrosine et d'indol, mais, par contre, peu de leucine et pas de glycocolle. Ni la protalbumose ni l'hétéroalbumose ne renferment de glycosamine, tandis que le synalbumose en contient. Des recherches de PICK et des miennes (³), il résulte que ces 3 albumoses primaires apparaissent dès le début de la digestion pepsique non seulement de la fibrine, mais aussi de l'ovalbumine et de la séroalbumine cristallisées, de l'euglobuline, de la pseudoglobuline, de la caséine.

Aussi m'a-t-il paru intéressant de rechercher si les albumoses primaires exercent une action sur le virage de l'or colloïdal sous l'influence du chlorure de sodium et de constater si la détermination de l'indice d'or permet de déceler des différences entre ces 3 fragments de la grande molécule albuminoïde.

Je suis heureux de pouvoir remercier ici M. le Professeur JACQUES de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ces expériences. J'adresse aussi tous mes remercîments à M. le Docteur ZSIGMONDY et à M. le Docteur DONY, dont les conseils m'ont été fort utiles.

II. — Technique.

Je me suis servi d'hétéroalbumose, de protalbumose et de synalbumose extraites de la peptone de Witte (c'est-à-dire d'un mélange commercial des produits de la digestion pepsique de la fibrine) et purifiées d'après les méthodes préconisées par PICK. Les produits ainsi obtenus étaient pour ainsi dire dépourvus de cendres.

(¹) E.-P. PICK. *Zur Kenntnis der peptischen Spaltungsprodukte des Fibrins.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, 219-288. *Dasselbe, zweiter Teil. Die sogenannten Deuteroalbumosen.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 1902, II, 481-513.

(²) F. HOFMEISTER. *Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper.* Ergeb. d. Physiol., 1902, I, fasc. 1, 759-802.

(³) E. ZUNZ. *Über den quantitativen Verlauf der peptischen Eiweissspaltung.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, 132-173. *Weitere Untersuchungen über den Verlauf der peptischen Eiweissspaltung*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol, 1902, II, 435-480.

La solution d'or colloïdal a été préparée en suivant strictement les indications de Zsigmondy, c'est-à-dire en partant d'eau distillée pure. A cet effet, on redistille dans un ballon en verre spécial d'Iéna (*Geräteglas*) de l'eau distillée ordinaire. Ce ballon est réuni par un réfrigérant en argent à un flacon du même verre destiné à recueillir l'eau distillée pure. Un autre flacon, qui contient une solution de potasse caustique, est relié à cet appareil; il sert à absorber l'acide carbonique. On ne conserve l'eau distillée ainsi recueillie qu'après que l'appareil a été bien nettoyé par une redistillation d'eau distillée poursuivie pendant plusieurs jours.

Cette eau distillée pure sert à préparer les solutions-mère employées pour fabriquer la solution d'or colloïdal, à savoir : 1° 6 grammes de cristaux d'acide hydrochloraurique $AuCl^4 + 3 H^2O$ dans un litre d'eau; 2° 3 centimètres cubes de formaline commerciale dans un litre d'eau; 3° 12 gr. 447 de carbonate de potasse très pur dans un litre d'eau. Ces solutions-mère, surtout celle d'acide hydrochloraurique, se conservent fort longtemps en bon état, pourvu qu'on les garde dans des flacons en verre d'Iéna.

On porte 120 centimètres cubes d'eau distillée pure à l'ébullition dans un vase en verre d'Iéna d'une contenance de 400 centimètres cubes. Pendant qu'on chauffe l'eau, on y ajoute 2.5 centimètres cubes de la solution d'acide hydrochloraurique, puis 3 à 3.5 centimètres cubes de la solution de carbonate de potasse. On cesse de chauffer dès que le liquide commence à bouillir et on y verse peu à peu, bien qu'assez rapidement, 4 centimètres cubes de la solution de formaline en ayant soin d'agiter constamment avec une baguette en verre d'Iéna. Le liquide se colore immédiatement en rose et devient bientôt rouge vif. Cette réaction commence même avant qu'on ait ajouté toute la formaline à la liqueur auparavant incolore.

La solution d'or colloïdal ainsi obtenue est transparente. Il ne s'en précipite pas d'or lorsqu'on la chauffe. En couches épaisses, elle présente parfois un très léger reflet brunâtre à la lumière réfléchie.

En prenant toutes les précautions indiquées par Zsigmondy et en opérant dans un endroit à l'abri de vapeurs acides ou alcalines et autant que possible de la poussière, on réussit toujours à préparer une solution rouge vif d'or colloïdal répondant aux conditions précédemment énoncées.

Ainsi que Zsigmondy l'a établi, pour obtenir un indice d'or constant pour une substance colloïde donnée, on doit se servir de solutions fraîches d'or colloïdal et de la substance colloïde étudiée. Aussi suis-je toujours parti de

solutions récemment préparées d'or colloïdal et de l'albumose examinée. La solution à 10 % de chlorure de sodium dans l'eau distillée pure peut, par contre, être conservée pendant quelque temps.

Les solutions d'hétéroalbumose, de protalbumose et de synalbumose ont été préparées en dissolvant une quantité exactement pesée de l'albumose examinée dans un volume donné d'eau distillée pure. La protalbumose et la synalbumose se dissolvent rapidement sans laisser de résidu, tandis qu'on ne parvient pas, au contraire, à dissoudre complètement l'hétéroalbumose. Aussi faut-il pour déterminer la teneur en hétéroalbumose de la solution obtenue peser l'hétéroalbumose non dissoute et soustraire ce poids de la quantité de substance dont on est parti.

Zsigmondy fait encore remarquer que la plus ou moins grande dilution de la substance colloïde a une influence sur l'indice d'or. Il conseille de se servir de solutions telles que quelques dixièmes de centimètre cube suffisent à empêcher le virage de l'or colloïdal. On ne doit jamais dépasser la dose de $^1/_2$ centimètre cube de la solution colloïdale pour 5 centimètres cubes d'or colloïdal. Il faut donc commencer par établir dans une série d'expériences préliminaires la teneur en substance colloïde qui correspond à ces conditions.

J'ai procédé à la recherche de l'indice d'or exactement de la façon indiquée par Zsigmondy et que j'ai rappelée plus haut. La solution d'albumose a été mesurée au moyen d'une pipette d'un centimètre cube divisée en centièmes de centimètre cube. Pour l'or colloïdal, je me suis servi de la pipette automatique de Schulz (1).

III. — Expériences avec l'hétéroalbumose.

Les solutions employées contenaient de 0 gr. 025 à 0 gr. 050 d'hétéroalbumose %. Leur teneur n'a pu être déterminée d'une façon aussi exacte que celle des solutions de protalbumose ou de synalbumose à cause de la pesée supplémentaire du résidu non dissous. Si l'on conserve pendant plus de 2 à 3 heures la solution d'hétéroalbumose après l'avoir débarrassée par filtration de la partie non dissoute, il arrive parfois qu'une partie de l'hétéroalbumose se précipite. Aussi ai-je eu soin de n'employer dans toutes mes expériences que des solutions qui venaient d'être filtrées.

(1) Fr. N. Schulz. *Eine automatische Pipette zum raschen Abmessen.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 1903, III, 161-162.

TABLEAU I.

Quantité de la solution d'hétéroalbumose employée, en centièmes de centimètre cube	Quantité d'hétéroalbumose employée pour 10 centimètres cubes de solution d'or colloïdal, en milligrammes	Coloration après addition du chlorure de sodium	Limites de l'indice d'or
1	0 005	bleu	
2	0.01	violet	limite inférieure
3	0.015	violet rougeâtre	
4	0 02	» »	
5	0.025	» »	
6	0.03	» »	
7	0 035	rouge violacé	
8	0 04	» »	
9	0.045	» »	
10	0.05	» »	
11	0.055	» »	
12	0.06	» »	
13	0 065	» »	
14	0 07	rouge	limite supérieure
15	0 075	»	
16	0.08	»	
17	0.085	»	
18	0 09	»	
19	0.095	»	
20	0.10	»	
30	0 15	»	
40	0.20	»	
50	0.25	»	

TABLEAU II.

Echantillon d'hétéroalbumose employé	Solution d'or colloïdal employée	Date de l'expérience	Indice d'or
I	N° 1	3 Mai 1904	0.01 —0 07
	N° 1	4 » »	0 01 —0 065
	N° 2	10 » »	0.01 —0.07
	N° 2	11 » »	0.02 —0 07
	N° 3	17 » »	0 015—0 055
	N° 6	7 Juin »	0 01 —0 065
II	N° 4	20 Mai »	0 025—0 075
	N° 4	21 » »	0 02 —0 07
	N° 5	26 » »	0 01 —0 07
	N° 6	8 Juin »	0.015—0.07

A titre d'exemple, je donne dans le tableau I le protocole d'une expérience faite avec une solution contenant 0 gr. 025 d'hétéroalbumose °/₀.

0 milligr. 01 à 0 milligr. 07 d'hétéroalbumose ont donc empêché, dans cette expérience, le virage de la solution d'or colloïdal sous l'influence du chlorure de sodium.

Le tableau II résume les résultats des expériences faites avec deux échantillons d'hétéroalbumose, dont l'un (I) a été préparé il y a près de 2 ans, et l'autre (II) tout récemment.

Il résulte du tableau II que l'hétéroalbumose provenant de la digestion pepsique de la fibrine empêche le virage de l'or colloïdal par le chlorure de

TABLEAU III.

Quantité de la solution de protalbumose employée, en centièmes de centimètre cube	Quantité de protalbumose employée pour 10 centimètres cubes de solution d'or colloïdal, en milligrammes	Coloration après addition du chlorure de sodium	Limites de l'indice d'or
2	0 32	bleu	
4	0 64	»	
6	0 96	»	
8	1.28	»	
10	1.60	violet	
11	1.76	»	limite inférieure
12	1.92	violet rougeâtre	
13	2.08	» »	
14	2.24	» »	
15	2.40	rouge violacé	
16	2.56	» »	
17	2.72	» »	
18	2.88	» »	
19	3.04	» »	
20	3.20	» »	
21	3.36	rouge	limite supérieure
22	3 52	»	
23	3 68	»	
24	3 84	»	
25	4.00	»	
26	4.16	»	
27	4.32	»	
28	4.48	»	
29	4 64	»	
30	4.80	»	
40	6 40	»	
50	8 00	»	

sodium. *L'indice d'or de l'hétéroalbumose est compris entre 0.01 et 0.75.* Cette substance rentre, par conséquent, dans le groupe des colloïdes très actifs de ZSIGMONDY.

IV. — EXPÉRIENCES AVEC LA PROTALBUMOSE.

Les expériences furent faites avec des solutions contenant 0 gr. 80 de protalbumose °/o. Le tableau III donne le protocole d'une de ces expériences.

1 milligr. 76 à 3 milligr. 36 de protalbumose ont donc empêché, dans cette expérience, le virage de la solution d'or colloïdal.

Le tableau IV résume les résultats des expériences faites avec 2 échantillons de protalbumose, dont l'un (I) a été préparé il y a 2 ans, et l'autre (II) tout récemment.

TABLEAU IV.

Echantillon de protalbumose employé	Solution d'or colloïdal employée	Date de l'expérience	Indice d'or
I	N° 1	4 Mai 1904	1.76—3.36
	N° 2	10 » »	1.76—3.36
	N° 3	17 » »	1.76—3 20
	N° 5	25 » »	1.60—3.36
	N° 7	15 Juin »	1.60—3.20
II	N° 3	18 Mai »	1.60—3.20
	N° 5	26 » »	1.76—3.36
	N° 7	16 Juin »	1.60—3.36

Il ressort de ce tableau que la protalbumose provenant de la digestion pepsique de la fibrine empêche, comme l'hétéroalbumose, le virage de l'or colloïdal par le chlorure de sodium. *L'indice d'or de la protalbumose est compris entre 1.60 et 3.36.* Il est donc beaucoup plus élevé que celui de l'hétéroalbumose. La protalbumose doit être classée parmi les colloïdes actifs de ZSIGMONDY.

Les indices d'or de l'hétéroalbumose et de la protalbumose, si distants l'un de l'autre, décèlent bien les différences que présente la constitution chimique de ces 2 substances.

V. — Expériences avec la synalbumose.

Elles ont été faites avec des solutions contenant 0 gr. 40 de synalbumose %. Ainsi que le montre l'expérience relatée dans le tableau V, cette substance, bien loin d'empêcher le virage de l'or colloïdal par le chlorure de sodium, suffit à elle seule, en l'absence de toute addition de chlorure de sodium, à transformer la coloration rouge vif de la solution d'or colloïdal en une teinte violacée ou bleue, dont l'intensité dépend de la quantité de synalbumose ajoutée à l'or colloïdal.

Tableau V.

Quantité de la solution de synalbumose employée, en centièmes de centimètre cube	Quantité de synalbumose employée pour 10 centimètres cubes de solution d'or colloïdal, en milligrammes	Coloration du mélange de synalbumose et d'or colloïdal	Limites entre lesquelles s'effectue le virage de la solution d'or colloïdal
1	0 08	rouge	
2	0.16	»	
3	0.24	»	
4	0.32	»	
5	0.40	»	
6	0.48	»	
7	0.56	»	
8	0.64	»	
9	0.72	»	limite inférieure
10	0.80	traces de violet	
11	0.88	» »	
12	0.96	» »	
13	1.04	» »	
14	1.12	» »	
15	1.20	rouge violacé	
16	1.28	» »	
17	1.36	» »	
18	1.44	» »	
19	1.52	» »	
20	1.60	» »	
21	1.68	violet rougeâtre	
22	1.76	» »	
23	1.84	» »	
24	1.92	» »	
25	2.00	» »	
26	2.08	» »	
27	2.16	» »	
28	2.24	violet	limite supérieure
29	2.32	»	
30	2.40	bleu	
40	3.20	»	
50	4.00	»	

Dans cette expérience, l'addition de 0 milligr. 72 à 2 milligr. 24 de synalbumose à 10 centimètres cubes de la solution rouge vif d'or colloïdal a donc suffi pour faire virer celle-ci au violet en l'absence de toute addition de chlorure de sodium.

Le tableau VI résume les résultats des différentes expériences faites de cette manière avec la synalbumose.

TABLEAU VI.

Solution d'or colloïdal employée.	Date de l'expérience	Quantité de synalbumose (en milligrammes) qui suffit pour faire virer, en l'absence de chlorure de sodium, 10 centimètres cubes de la solution d'or colloïdal.
N° 2	11 Mai 1901	0.72—2.24
N° 3	18 » »	0.64—2.08
N° 4	20 » »	0.64—2.24
N° 5	21 » »	0.72—2.16
N° 6	8 Juin »	0.72—2 25
N° 7	15 » »	0.64—2.16

Il résulte du tableau VI que *0 milligr. 64 à 2 milligr. 24 de synalbumose suffisent, en l'absence de toute addition de chlorure de sodium, à faire virer au violet 10 centimètres cubes de la solution rouge vif d'or colloïdal.*

Si, après 3 à 5 minutes de repos, l'on ajoute en agitant constamment 1/2 centimètre cube de solution à 10 % de chlorure de sodium aux liquides restés rouges ou qui n'ont pris qu'une teinte violacée plus ou moins forte, ils deviennent aussitôt violets ou bleus. L'action de la synalbumose sur la solution d'or colloïdal n'empêche nullement celle du chlorure de sodium.

L'action de la synalbumose sur l'or colloïdal diffère donc complètement de celle des 2 autres albumoses primaires provenant de la digestion pepsique de la fibrine.

Le mélange commercial des produits de la digestion pepsique de la fibrine connu sous le nom de peptone de WITTE amène lui aussi, et même à plus faible dose que la synalbumose, le virage de l'or colloïdal au violet, ainsi que le montre l'expérience rapportée dans le tableau VII. La solution de peptone de WITTE employée renfermait 0 gr. 40 de ce produit pour 100 centimètres cubes d'eau distillée pure; elle ne contenait pas de chlorure de sodium décelable par les réactifs ordinaires.

TABLEAU VII.

Quantité de la solution de peptone de Witte employée, en centièmes de centimètre cube.	Quantité de peptone de Witte employée pour 10 centimètres cubes de solution d'or colloïdal, en milligrammes.	Coloration du mélange de peptone de Witte et d'or colloïdal.	Limites entre lesquelles s'effectue le virage de la solution d'or colloïdal.
1	0.08	rouge	
2	0.16	»	
3	0.24	»	limite inférieure.
4	0.32	rouge violacé	
5	0.40	» »	
6	0.48	violet rougeâtre	
7	0.56	» »	
8	0.64	violet	limite supérieure.
9	0.72	»	
10	0.80	bleu	
20	1.60	»	
30	2.40	»	
40	3.20	»	
50	4.00	»	

On voit que, dans cette expérience, 0 milligr. 24 à 0 milligr. 64 de peptone de WITTE ont suffi, en l'absence de toute addition de chlorure de sodium, à faire virer au violet 10 centimètres cubes de la solution rouge vif d'or colloïdal.

On ne peut certes attribuer une très grande valeur à ces chiffres, puisque les proportions des diverses albumoses et des autres substances contenues dans le mélange dénommé peptone de WITTE varient dans de fort larges limites d'un échantillon à l'autre. Toutefois, si l'on compare les résultats obtenus avec des solutions de synalbumose et de peptone de WITTE de même concentration, on doit en conclure qu'il est très probable que la peptone de WITTE renferme des substances (albumoses secondaires ou autres produits) qui possèdent, à un plus haut degré encore que la synalbumose, le pouvoir de faire virer au violet la solution rouge vif d'or colloïdal.

Cette propriété de la synalbumose est-elle due au groupement glycosamine qu'elle renferme? Les autres substances contenues dans la peptone de WITTE qui la possèdent, contiennent-elles ce même radical chimique et dérivent-elles de la synalbumose? Je n'ai pu étudier ces points, car je ne disposais que d'une faible quantité de synalbumose, produit dont la préparation est fort longue et assez coûteuse.

J'ai recherché si le pouvoir que possède la synalbumose de faire virer l'or colloïdal au violet est modifié si l'on ajoute à la synalbumose des substances qui empêchent le virage de l'or colloïdal par le chlorure de sodium. A cet effet, j'ai préparé des mélanges contenant chacun 3 millimètres cubes de solution à 0.40 °/₀ de synalbumose (c'est-à-dire une quantité légèrement inférieure à celle qui suffit à faire virer l'or colloïdal au violet) et des quantités variables d'hétéroalbumose, de protalbumose, d'albumine ou de caséine.

Le mélange d'hétéroalbumose et de synalbumose fait virer l'or colloïdal au violet, quelle que soit la dose d'hétéroalbumose employée. Tout au plus observe-t-on lorsque le liquide contient une quantité d'hétéroalbumose 30 à 40 fois plus considérable que celle qui suffit à empêcher le virage de l'or colloïdal par le chlorure de sodium, que la teinte violacée est légèrement atténuée par rapport à la solution témoin ne contenant que la synalbumose.

On parvient, par contre, par l'addition de quantités relativement considérables de protalbumose, d'albumine ou de caséine à la synalbumose, à empêcher presque complètement le virage de l'or colloïdal sous l'influence de cette dernière substance. Les doses de caséine nécessaires dans ce but sont beaucoup moins élevées que celles d'albumine et surtout de protalbumose.

L'addition d'un mélange de synalbumose et de protalbumose à la solution d'or colloïdal fait parfois passer la coloration de celle-ci au saumon, au jaune orangé, au vert pomme ou au vert émeraude. Je ne suis pas parvenu à préciser les conditions qui président à ces curieux phénomènes.

Si l'on n'ajoute aux solutions d'hétéroalbumose, de protalbumose, d'albumine ou de caséine qu'un ou deux millimètres cubes de solution à 0.40 °/₀ de synalbumose, on n'observe que la production d'une légère teinte violacée ou même aucun virage de l'or colloïdal. L'addition de ces quantités de synalbumose, insuffisantes à amener à elles seules le virage complet de l'or colloïdal au violet, diminue, toutefois, quelque peu l'inhibition exercée par l'hétéroalbumose, la protalbumose, l'albumine ou la caséine sur le virage de l'or colloïdal sous l'influence du chlorure de sodium et semble modifier légèrement les indices de ces substances.

L'action de la synalbumose sur l'or colloïdal paraît, en définitive, l'emporter sur la propriété que présentent les 2 autres albumoses primaires et les colloïdes actifs, d'empêcher le virage de l'or colloïdal.

Résumé.

Les 3 albumoses primaires provenant de la digestion pepsique de la fibrine présentent des différences notables dans leur action sur la solution rouge vif d'or colloïdal.

La protalbumose et l'hétéroalbumose empêchent le virage de l'or colloïdal au violet sous l'influence du chlorure de sodium. L'indice d'or de l'hétéroalbumose est compris entre 0.01 et 0.75, celui de la protalbumose entre 1.60 et 3.36. Ils sont donc fort distants l'un de l'autre.

La synalbumose ne possède pas la propriété d'empêcher le virage de l'or colloïdal sous l'influence du chlorure de sodium. Tout au contraire, 0 milligr. 64 à 2 milligr. 24 de synalbumose suffisent, en l'absence de toute addition de chlorure de sodium, à faire virer au violet 10 centimètres cubes de la solution rouge vif d'or colloïdal. D'autres produits de la digestion pepsique de la fibrine paraissent posséder cette même propriété à un plus haut degré encore. L'action de la synalbumose sur l'or colloïdal semble l'emporter sur le pouvoir protecteur des 2 autres albumoses primaires, de l'albumine et de la caséine.

[612.39] [Q 7900]

LES BILANS ÉNERGÉTIQUES DE L'ÉCONOMIE ANIMALE DOIVENT REPOSER SUR LE PRINCIPE DE LA CONSERVATION DE L'ÉNERGIE, MAIS ILS NE PEUVENT SERVIR A DÉMONTRER CE PRINCIPE.

PAR F. MAREŠ

(*Institut de Physiologie. Université bohême de Prague.*)

1. — Les expériences respiro-calorimétriques destinées à établir les bilans énergétiques de l'économie animale, ont pris un développement considérable au point de vue de leur technique. Mais les problèmes qui seraient à résoudre par ces expériences manquent, à mon avis, de précision. Préciser ces problèmes, c'est préparer une bonne interprétation des résultats des expériences. La réponse obtenue reçoit le sens de la question posée.

Le problème proposé aux expériences respiro-calorimétriques avait été formulé, dès LAVOISIER, de la façon suivante : *rechercher* si la chaleur dégagée par un animal est égale à la chaleur de combustion des substances oxydées dans l'organisme dans le même temps. Mais, eu égard au *principe* de la conservation de l'énergie, établi par R. MAYER, le problème a pris la forme suivante : *démontrer* que le principe de la conservation de l'énergie est valable dans l'organisme vivant comme il l'est dans le monde physique.

RUBNER (¹), trouvant que la quantité de chaleur calculée d'après la valeur des échanges nutritifs est à peu près égale à la chaleur réellement dégagée par l'animal, déclara que les aliments représentent la source unique et directe de la chaleur animale : l'énergie fournie par les aliments est dépensée par l'organisme en quantité précisément égale ; il n'y a dans l'économie ni déficit, ni excédent ; la vie animale est un processus de combustion ; l'organisme se comporte comme un calorimètre. La conclusion principale formulée par RUBNER, c'est que la *doctrine* de la conservation de l'énergie, fondée par R. MAYER, trouve également sa *preuve* dans les expériences faites sur l'organisme vivant.

Dans ces derniers temps, les expériences de RUBNER ont été reléguées dans l'ombre par les célèbres travaux d'ATWATER (²). ATWATER ne voit dans les expériences de RUBNER qu'une approximation relative de la démonstration de la *Loi* de la conserva-

(¹) RUBNER. *Die Quelle der thierischen Wärme.* Zeits. f. Biol. 1893, XXX, 73-142, voir p. 136, 137.

(²) W.-O. ATWATER. I. *Description of a new respiration calorimeter and experiments on the conservation of energy in the human body.* Washington, 1899, p. 89, p. 10.
II. *Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body.* Washington, 1899.
III. Idem 1898-1900. Wash. 1902.

tion de l'énergie; et il s'est proposé expressément de réaliser cette démonstration « *si possible* ». Il est généralement admis, dit ATWATER, que les échanges chimiques et physiques dans l'organisme vivant sont conformes à ces deux *lois* fondamentales, celle de la *conservation de la matière* et celle de la *conservation de l'énergie*. Le premier *principe* a été, suivant cet auteur, amplement démontré pour le monde inorganique et il n'y a aucune raison de mettre en doute son application aux animaux et aux plantes. Mais le second principe, à savoir que l'organisme vivant ne peut ni créer ni détruire de l'énergie, *n'a pas été démontré*. (I. 9.) C'est à ce but ardu que tendent les expériences très exactes d'ATWATER et de son école.

Au laboratoire que je dirige nous avons fait des séries d'expériences respiro-calorimétriques, en employant la méthode respirométrique de REGNAULT et le calorimètre à compensation de D'ARSONVAL. Ces expériences avaient pour but de rechercher les rapports entre les échanges gazeux de la respiration et le dégagement de chaleur sous diverses conditions; de telle sorte, nous étudiâmes *la régulation de la température propre*, chez les nouveaux-nés dès la première heure de la vie, chez les enfants dans divers états fébriles, chez les animaux vernis, etc. Les résultats de ces recherches sont en voie de publication (¹).

Nos expériences ne poursuivaient pas le but de démontrer ou de renverser un principe ou une théorie quelconque; mais une discussion de ces recherches, soulevée par deux savants chimistes à l'Académie des sciences de Prague, m'a conduit à exprimer des doutes sur la question de savoir si la validité du principe de la conservation de l'énergie pouvait être démontrée expérimentalement, comme se l'est proposé ATWATER. Les savants chimistes de l'Académie en ont tiré la conclusion un peu paralogique que je mets en doute la validité du principe lui-même. C'est ce qui m'a amené à traiter la question plus à fond dans un exposé publié dans le « Biologisches Centralblatt » en 1902.

Mon argumentation était la suivante : Le principe de la conservation de l'énergie est valable pour un système énergétique fermé; mais l'organisme vivant n'est pas un tel système, au moins pendant la durée d'une expérience commencée et finie arbitrairement. On ignore l'état énergétique de l'organisme au début et à la fin de l'expérience et il n'y a pas de moyen de le déterminer. Si l'expérience prouve, que l'énergie libérée dans l'organisme par les échanges matériels est égale à l'énergie réellement dégagée dans le même temps, on en pourra déduire la validité du principe de la conservation de l'énergie, sous cette condition seulement, que l'état énergétique de l'organisme n'ait pas changé pendant l'expérience, ce que l'on ne peut démontrer. A mon avis, il serait plus légitime et d'une plus grande importance physiologique de *supposer* la validité du principe et de conclure des bilans énergétiques quelles sont les conditions physiologiques pour lesquelles l'état énergétique de l'organisme reste en équilibre et dans quelles conditions il s'élève ou s'abaisse. J'ai comparé l'orga-

(¹) EDWARD BABÁK. *Ueber die Wärmeregulation bei Neugeborenen. (Respiratorische und calorimetrische Versuche).* Arch. f. d. ges. Physiol. 1902, LXXXIX, 154-177 et 1904, CII.

nisme à une machine pourvue d'un accumulateur quelconque; l'énergie libérée dans cette machine par l'oxydation du charbon sera trouvée égale à l'énergie dépensée par le système, si la charge de l'accumulateur n'a pas changé, etc.

Cet exposé n'a pas saisi la question au fond, comme je le vois maintenant; on lui a fait des objections. Enriques (1), de Florence, pense, que ma critique attaque sans raison les recherches tendant à démontrer expérimentalement la validité du principe de la conservation de l'énergie dans l'organisme, et que j'ai tort de préférer transporter ce principe du monde inorganique dans le monde organique *sans preuve*. Dans mon exposé, j'ai indiqué l'indépendance du principe en question, d'avec l'issue des expériences entreprises pour le démontrer; une expérience, dont les résultats seraient en désaccord avec le principe, aura toujours à céder au principe, et sera déclarée fautive. Enriques accepte cette critique, mais il pense que, lorsque les expériences réussissent, de sorte que le bilan chimique correspond avec le bilan énergétique, alors cette correspondance démontre à la fois et l'équilibre énergétique de l'organisme, et la validité du principe de la conservation de l'énergie. Il croit donc que l'on peut et que l'on doit rechercher la vérification expérimentale « des grandes lois » dans le monde vivant et qu'il ne faut pas renoncer à la constatation directe des principes qui ont été démontrés dans le monde inorganique.

2. — Ces objections m'ont montré, que je n'ai pas saisi la question au fond. Je veux essayer de l'élucider d'un point de vue nouveau. En physiologie, on est accoutumé de traiter toutes les questions de cette science comme des *questions de fait*, qui doivent être résolues par la *recherche expérimentale*. Mais dans toute science il y a, outre les questions de fait, aussi des questions qui sont inaccessibles à la *recherche*, puisqu'elles ne sont pas du domaine des *faits* que l'on peut *trouver*. Ce sont les questions de *droit*, de *validité*, qui rentrent dans le domaine de la théorie de la connaissance humaine, soumise à la critique de la raison pure. La théorie de la connaissance devient pour la *physiologie* aussi indispensable que la technique expérimentale; il peut y avoir des *physiologistes* qui se contentent de la recherche des faits; mais, dès qu'il s'agit de l'interprétation des faits, et de leur classement dans le système scientifique, la théorie de la connaissance entre en jeu. Le besoin de la théorie de la connaissance en physiologie a été proclamé tout récemment par v. Uexküll (2) qui veut orienter la question controversée de la psychologie physiologique dans le sens de la critique de Kant. C'est la même philoso-

(1) Paolo Enriques. *La degradazione dell' Energia negli organismi viventi. (Rivista sintetica)* Arch. di Fisiologia, 1903, I, 92-124, voir p. 93.

(2) v. Uexküll. Ergebnisse der Physiologie, 1902, I, 2, 212.

phie critique que M. P. SCHULZ [1] recommande comme base logique de la biologie. J'ai moi-même, dans mes ouvrages tchèques (*Idéalisme et réalisme dans les sciences naturelles* 1901. *Les principes de la connaissance d'après* KANT 1902, etc.), fait des efforts persévérants pour introduire la critique de KANT dans les sciences naturelles.

Or, la question de la validité du *principe* de la conservation de l'énergie n'est pas une *question de fait (quaestio facti),* mais *une question de droit* (*quaestio juris),* qui rentre dans le domaine de la théorie de la connaissance. La validité objective de ce principe ne peut pas être *démontrée* par la recherche de faits, mais elle doit être *déduite* de la nature de la connaissance humaine. C'est pourquoi, cette validité est indépendante de l'issue des expériences entreprises pour sa démonstration par des faits empiriques; c'est pourquoi les expériences trouvées en désaccord avec le principe sont toujours considérées comme fautives, ainsi que j'en présenterai des exemples.

Le principe de la conservation de l'énergie a été proclamé par J. R. MAYER sur la base de la notion de substance et de cause (*nil fit ad nihilum, causa aequat effectum*). Un besoin *logique* a poussé cet esprit à la conception substantielle de la *force*; et de telle sorte, il a créé la notion de l'*énergie* [2]. La notion de la *conservation* (substance) est un postulat de la raison concernant quelque chose qui subsiste dans les changements incessants des phénomènes. Ce postulat est une tâche que s'impose la raison en voulant faire l'expérience scientifique. Dès le commencement de l'expérience (scientifique) *quelque chose* a été supposé comme persistant dans tous les changements des phénomènes, comme mère des phénomènes, la *matière*. Cette matière se présente dans la conception nouvelle de MAYER comme *travail — chaleur — énergie.*

Ce serait une erreur de supposer que le *principe* de la conservation de la *matière* a été *trouvé* pour la première fois ou *prouvé* par la balance de LAVOISIER, démontrant la conservation de la *masse* dans les échanges chimiques. Déjà dans la " *Critique de la raison pure* „ de KANT (1781) on trouve l'anecdote suivante : un philosophe, interrogé sur la question de savoir quel

(1) P. SCHULZ. Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane, 1903, XXXII, 200.

(2) MACH. *Pop. wiss. Vorträge,* 157, 182, 200. *Mechanik*, 247. HELM. *Die Energetik,* 18.22.

KANT. *Kritik der reinen Vernunft*, éd. KEHRBACH, 177.

serait le poids de la fumée, répondit : le poids du bois brûlé, moins le poids des cendres, c'est le poids de la fumée. Le philosophe, ajoute KANT, supposait comme incontestable que la matière (substance) n'est pas détruite, même par le feu, mais qu'elle change seulement de forme. KANT n'a pas emprunté cette notion à LAVOISIER, puisqu'il ignore le poids de l'oxygène consommé.

En appliquant la notion nouvelle de la *substance — cause* aux phénomènes physiques, MAYER est amené à *postuler* que l'abolition d'un mouvement engendre une quantité définie de chaleur, de sorte que la *force* se conserve dans ce changement de forme. En appliquant ce postulat à l'expérience (de GAY-LUSSAC), MAYER détermine l'équivalent mécanique de la chaleur. Par la même voie, JOULE est arrivé au même résultat. D'abord un postulat logique de la raison pure : " *it is manifestly absurd to suppose that the powers with wich God has endowed matter can be destroyed* „ ; puis l'application de ce principe à l'expérience.

La validité objective du principe de la conservation de l'énergie n'est pas démontrée expérimentalement par la détermination de l'équivalent mécanique de la chaleur. Le principe, c'est la notion primaire, c'est le point de départ de la recherche. Le résultat de cette recherche est une donnée empirique, un fait, une *loi* qui *illustre* le principe, comme un corollaire de son application. Ce serait un cercle vicieux de vouloir *déduire* le principe de la conservation de la *loi* empirique de l'équivalence. La loi de l'équivalence n'est pas identique au principe de la conservation ; 425 kilogrammes-mètres ne sont pas *égaux* à une calorie, mais seulement *équivalents* ; et une calorie n'est pas même équivalente à 425 kg. m. Ces quantités sont qualitativement tout à fait disparates : il n'y a aucune mesure commune pour démontrer leur égalité. Le principe de la conservation (substance) postule plus que l'expérience ne peut réaliser ; c'est un *principe régulatif* dirigeant l'expérience.

La validité objective du principe de la conservation de l'énergie ne peut pas être démontrée empiriquement, parce que ce n'est pas une *question de fait.* Mais elle peut être *déduite* comme une *question de droit* de la nature de la connaissance humaine. On peut essayer cette *déduction* par la " méthode transcendantale „ de KANT. Les notions (catégories) de la raison pure (substance, cause, etc.) sont les *conditions* sous lesquelles l'expérience (scientifique) devient possible ; par conséquent elles ont une validité objective dans toute l'expérience, comme *conditions* de sa possibilité, et dans *ce sens* ces notions sont " à priori. „

De quel droit appliquons nous les notions substance-cause en validité objective dans toute expérience? C'est qu'elles en sont les conditions à priori. La *déduction* de cette question *de droit* de l'expérience elle-même serait vaine; l'expérience pourrait nous instruire sur les questions *de fait*, par exemple : comment la raison est-elle arrivée à la possession de ces notions, si cette question ne dépassait pas toute expérience possible. L'expérience peut illustrer l'emploi de ces notions, mais elle ne peut pas démontrer leur validité objective. L' " *à priori* „ de KANT n'est pas une question de fait, qui pourrait être résolue par la doctrine de l'évolution de la connaissance humaine, par la science de la psychogénèse, etc. En vain les naturalistes (OSTWALD, BÜTSCHLI *Annalen der Naturphilosophie*) s'élèvent contre cet " *à priori* „ au nom de la science naturelle. " *Ils n'ont pas compris la nature particulière de ces notions.* „ (KANT, *Kritik der reinen Vernunft* " *Von der Deduction der reinen Verstandesbegriffe.* " Ed. KEHRBACH, p. 103).

3. — Le *principe* de la conservation de l'énergie (cause-substance) est à distinguer des *lois* de l'équivalence des diverses formes de l'énergie. Le *principe*, c'est une notion primaire conditionnant l'expérience et dirigeant celle-ci dans un sens déterminé; les *lois*, ce sont les résultats de cette expérience dirigée par le principe.

Expérimentalement, on peut déterminer que 425 kilogrammes-mètres sont équivalents à une calorie, et non 365 kgm., comme l'avait trouvé R. MAYER. L'exactitude de cette détermination dépend de la méthode employée, et la divergence des résultats n'entame pas du tout la validité objective du principe de la conservation de l'énergie qui est la base logique de ces expériences.

Toutes les recherches sur les *lois* de la transformation de l'énergie *reposent* sur ce principe, sans lequel elles n'auraient aucune raison d'être. Voici un argument donné par ATWATER lui-même, que je reproduis en termes originaux : " *When we burn a substance in the calorimeter and measure the heat of combustion, we can do no more than assume that the kinetic energy obtained as heat is equivalent to the potential energy originally belonging to the substance. We have no direct means of measuring initial potential energy and comparing the amount with that of the kinetic energy into which it has been transformed. The correctness of the conclusion that the kinetic energy found as heat is equivalent to the original potential energy of the substance depends not only upon the accuracy of the determi-*

nation, but upon the assumption that the energy has been transformed without gain or loss. — An assumption, which we do not doubt, but which is incapable of absolute proof by any method now at our disposal. „

Cela veut dire : la détermination de l'énergie chimique d'une substance quelconque par la chaleur de combustion *repose* sur la *supposition* du principe de la conservation de l'énergie qui ne peut pas être démontré expérimentalement. La notion même de *l'énergie potentielle* n'est pas une donnée empirique, mais un postulat dérivé du principe de la conservation (substance : nil fit e nihilo). L'énergie potentielle ne se manifeste pas elle-même et ne peut pas être mesurée ; c'est pourquoi la notion de la “ force latente ou morte „ semblait si difficile à saisir devant l'énonciation du principe de la conservation de l'énergie par J. R. Mayer (cf. Helm, *Die Energetik*, p. 2).

Si la détermination de l'énergie chimique d'un corps simple, la glycose par exemple, par sa chaleur de combustion, ne peut pas être considérée comme une démonstration expérimentale de la validité du principe de la conservation de l'énergie, puisqu'elle *repose* sur ce principe, comment veut-on arriver à cette démonstration par le bilan chimique et énergétique de l'économie animale ? Comme la simple détermination de l'énergie chimique de la glycose *repose* sur le principe de la conservation, de même doivent *reposer* sur ce principe les bilans chimico-énergétiques de l'économie animale, et leur but ne peut pas être la démonstration expérimentale de la validité de ce principe.

Les *questions de fait*, c'est-à-dire les équivalences des diverses formes de l'énergie et les conditions de leur transformation, peuvent seules être l'objet de recherches énergétiques chez l'organisme vivant. On peut rechercher si, dans l'organisme vivant, l'équivalent mécanique de la chaleur est le même que dans le monde physique. De cet ordre sont les recherches de Fick et de Danilevski sur le rapport du travail et de la chaleur musculaire. On peut rechercher si le muscle peut être regardé comme un moteur thermique, conformément au principe de Carnot. On peut rechercher, ainsi que l'a fait Enriques, si les transformations de l'énergie dans l'organisme vivant tendent à la dégradation de l'énergie, comme c'est le cas dans les transformations physiques, etc. Quelques-unes de ces recherches semblent assez stériles au point de vue *physiologique*. C'est, à mon avis, le cas pour celles qui ont pour but de vérifier si l'équivalent mécanique de la chaleur est le même dans l'organisme vivant ou si la chaleur de combustion de substances alimentaires est la même dans l'organisme que dans un calorimètre physique. On

peut s'attendre *a priori* à cette équivalence si l'état initial et l'état final de la transformation est le même dans les deux cas. Les expériences dans lesquelles la chaleur dépensée par l'organisme a été trouvée égale à la *chaleur évaluée en partant des substances alimentaires oxydées dans l'organisme* ne démontrent que ce que l'on pouvait en attendre : " *roughly speaking, we may say that all the potential energy made kinetic in the body by the oxydation of food and body material left the body as heat* „ (Atwater, III, 144). Je crois que c'est cette stérilité physiologique de telles recherches qui a suggéré l'amplification de leurs résultats par des conclusions comme celles-ci : que les aliments sont brûlés dans l'organisme, que cette combustion est la source unique et directe de la chaleur animale, etc., et, *last not least*, que le principe de la conservation de l'énergie est démontré par ces expériences.

Enfin, il serait à remarquer que la détermination de la chaleur, d'après les substances alimentaires oxydées dans l'organisme, repose sur l'*évaluation* de ces substances en partant d'une *hypothèse* ou d'une *théorie* de la nutrition ; on évalue les substances protéiques et les graisses oxydées dans l'organisme en partant de l'azote et du carbone éliminés (Rubner, Atwater), ou on évalue la glycose oxydée en partant de l'oxygène absorbé et du carbone éliminé (Laulanié). La concordance trouvée entre la chaleur ainsi calculée et la chaleur réellement dépensée par l'organisme pourrait donc aussi servir à la démonstration expérimentale de la validité de l'hypothèse ou de la théorie de la nutrition prise comme base du calcul.

L'évaluation de l'énergie libérée dans l'organisme, en partant des substances oxydées, repose sur un fond hypothétique et fallacieux : c'est l'hypothèse de la combustion *directe* des substances alimentaires dans l'organisme vivant. C'est pourquoi Regnault et Reiset considéraient la concordance des analyses de Dulong et Desprez comme tout-à-fait fortuite ; c'est pourquoi Cl. Bernard déclare que les phénomènes de la nutrition sont trop complexes pour pouvoir se prêter à ce genre d'investigation qui n'est applicable qu'aux machines inorganiques (*Phén. de la vie*, etc., p. 154) ; c'est pourquoi J. Rosenthal, qui a tant contribué à la calorimétrie physiologique, déclare qu'il n'a jamais poursuivi le but de *démontrer* le principe de la conservation de l'énergie par les recherches calorimétriques sur les animaux (Arch. f. Physiol., 1902, Suppl., 286).

4. — On objectera peut-être que cette distinction de la question de droit des questions de fait, du *principe* de la *conservation* de l'énergie des *lois*



empiriques de la *transformation* de l'énergie, pourrait avoir quelque intérêt purement logique, mais qu'elle est enfin sans importance pour la recherche expérimentale elle-même. En effet, si la recherche prouve les *lois* de la transformation, on parle de la preuve du *principe* de la conservation de l'énergie.

Mais je pense que cette distinction est de la plus haute importance pour l'appréciation et l'interprétation des résultats des expériences. Les mêmes expériences, ayant la même valeur en vue d'une question de fait, sont jugées très différemment en vue d'un problème de droit. Je veux examiner à ce point de vue les expériences d'ATWATER.

Le but déclaré de ces expériences, c'est la démonstration expérimentale de la validité du principe de la conservation de l'énergie dans l'organisme vivant (I, 11; III, 8, etc.). Cette démonstration est considérée comme accomplie si l'expérience prouve que l'énergie dépensée est égale à l'énergie potentielle ou à la chaleur de combustion des substances oxydées dans l'organisme dans le même temps.

En vue du problème ainsi formulé, les expériences exécutées sont appréciées selon que leur résultat se rapproche de l'équation *postulée*. Conséquemment, telles expériences, dont le résultat diffère plus ou moins de ce *postulat*, sont déclarées " non satisfaisantes „ (II, 60, 88, 98). De telle sorte, la valeur de l'expérience est rendue dépendante du problème proposé; l'expérience est regardée comme manquée si elle ne confirme pas le problème recherché, tandis que, s'il s'agit réellement d'un problème de fait, la solution du problème dépend toujours de l'issue de l'expérience.

On objectera peut-être que l'expérience, notamment dans les sciences biologiques, n'est naturellement qu'*approximative*, que les résultats oscillent autour de la valeur réelle et qu'il faut considérer comme les meilleures celles de ces expériences qui se rapprochent le plus de cette valeur. Mais ce n'est pas le point dont il s'agit ici, car ici on sait d'avance quelle issue *doit* avoir l'expérience.

En vue d'un problème comme celui de la démonstration expérimentale de la validité du principe de la conservation de l'énergie, on se sentira autorisé à supprimer comme manquées les expériences qui ne sont pas d'accord avec le problème proposé et de publier celles seulement qui montrent une concordance satisfaisante avec le problème. Les travaux d'ATWATER présentent le grand mérite qu'il publie toutes les expériences exécutées. Il y en a un certain nombre pour lesquelles l'énergie évaluée en partant des échanges matériels est trouvée égale à l'énergie réellement dépensée, à 1 % près. L'auteur

en conclut, avec une réserve vraiment scientifique, que ces résultats se rapprochent de la démonstration du principe de la conservation de l'énergie dans l'organisme vivant à un degré tel qu'on pouvait l'attendre, en considérant toutes les sources d'erreur possibles d'ordre chimique, physique et physiologique (I, 94; III, 144).

Mais il y avait aussi un certain nombre d'expériences dont les résultats différaient du problème proposé " plus qu'on ne pouvait l'expliquer (II. 88) „. Dans un cas, l'énergie dépensée était de 4.1 % moindre que l'énergie " libérée dans l'organisme par l'oxydation des substances alimentaires „; dans un autre cas, elle était de 2.9 % plus grande (III. Jab. 151).

Atwater discute les multiples sources d'erreur qui pourraient engendrer de telles divergences (I. 90). L'oxygène absorbé n'a pas été déterminé, les hydrates de carbone oxydés ne pouvaient pas être évalués. Les constantes physiques employées dans l'estimation des résultats des expériences n'étaient pas d'une précision suffisante. L'estimation des protéïques et des graisses dépensées ou accumulées dans l'organisme était incertaine; les hydrates de carbone ont été négligés dans cette estimation. La chaleur de combustion des substances oxydées dans l'organisme n'était pas estimée assez correctement. Il est difficile de déterminer les déchets matériels, éliminés par les urines, précisément en correspondance avec le commencement et la fin de l'expérience. Les changements de la température du corps pendant l'expérience sont difficiles à déterminer. Envisageant toutes ces sources d'erreur possibles, Atwater n'est pas surpris des divergences existant dans quelques-unes de ses expériences entre l'énergie évaluée comme reçue et l'énergie dépensée.

Atwater voit clairement l'incertitude de la base sur laquelle repose l'estimation de l'énergie libérée dans l'organisme en partant des échanges matériels. En raison de cette imperfection des méthodes et des appareils, dit-il, nous n'avons pas la preuve certaine que ces expériences démontrent complètement la validité du principe de la conservation de l'énergie dans l'organisme humain. Mais il nous semble, ajoute-t-il, qu'elles sont raisonnablement rapprochées d'une telle démonstration, spécialement si nous considérons toutes les sources d'erreur possibles énumérées plus haut (I. 84).

C'est un argument très singulier, à mon avis. Les expériences divergent plus ou moins de l'*équation postulée*; néanmoins nous avons à les considérer comme très rapprochées de la démonstration de cette équation, *parce qu'il peut y avoir beaucoup d'erreurs dans ces expériences*! Parmi les expériences

d'Atwater, il y en a quelques-unes dont les résultats pourraient figurer comme une preuve presque absolue de l'exactitude du problème proposé. Mais les sources d'erreur énumérées par l'auteur sont communes à toutes les expériences qu'il a exécutées. Si l'on veut par cette argumentation, justifier les divergences de quelques expériences du problème proposé, on frappe du même coup aussi les autres et on rend douteuse toute l'entreprise.

C'est la conséquence pratique de la méconnaissance de la distinction logique d'un problème de fait et d'un problème de droit. En vue d'un problème de fait, toutes les expériences, exécutées dans les mêmes conditions techniques avec la même précision et avec les mêmes sources d'erreur, ont la même valeur probante. Il n'y a aucune raison de déprécier les unes plutôt que les autres, selon qu'elles sont ou non d'accord avec le problème proposé, dont on connait la solution a priori, comme c'est le cas avec le problème de la validité du principe de la conservation de l'énergie. Toutes ces expériences donnent *des faits*, mais il faut les interpréter suivant les questions de fait.

5. — Un problème de fait que l'on pourrait se proposer de résoudre par les bilans matériels et énergétiques de l'économie animale est le suivant : il est à rechercher dans quelles conditions (de nourriture, d'exercice, etc.) l'état énergétique d'un organisme reste en équilibre, et dans quelles conditions il s'élève ou s'abaisse. Cette question me semble d'une importance physiologique particulière. Voici l'exposé de cette question.

Atwater, pour prouver que la *loi* de la conservation de l'énergie s'applique à l'organisme vivant, demande à connaître, outre la quantité d'énergie reçue et dépensée par l'organisme, *le gain ou la perte de l'énergie accumulée en provision dans l'organisme*. La validité du principe est démontrée, suivant Atwater, par l'équilibre de l'énergie reçue et de l'énergie dépensée — *si la provision d'énergie accumulée dans l'organisme n'a pas changé pendant l'expérience*. L'énergie accumulée en provision dans l'organisme (" the store of energy in the body „) est représentée, suivant Atwater, par la chaleur du corps, par la provision de protéïques, de graisses, de glycogène " ou d'une autre substance contenant de l'énergie potentielle „. Le gain ou la perte de l'énergie du corps lui-même pendant l'expérience " must be measured and allowed for „, si l'expérience doit être précise et certaine (I. p. 10-11).

Mais cette importante quantité n'a pas été mesurée dans les expériences d'Atwater. On n'en a pas le moyen; on ne peut pas mesurer *directement* la provision d'énergie accumulée dans l'organisme au commencement et à la fin

d'une expérience, pour déterminer le gain ou la perte pendant l'expérience. Un changement probable de cette provision figure parmi les causes d'erreur, par lesquelles s'explique la divergence de quelques expériences du problème proposé (I. 93; III. 146).

Si Atwater conclut de la concordance entre l'énergie reçue et l'énergie dépensée par l'organisme, constatée dans nombre d'expériences, que le principe de la conservation de l'énergie est démontré pour l'organisme, c'est qu'il *suppose* tacitement, que la provision de l'énergie accumulée dans l'organisme n'a pas changé pendant l'expérience. L'état énergétique de l'organisme, c'est une question de fait, qui devrait être résolue par la recherche. La validité du principe de la conservation de l'énergie, c'est une notion primaire, inaccessible à la recherche. Ici, la question de fait est *supposée* pour prouver expérimentalement la validité de la notion primaire. Je crois que précisément l'inverse est légitime : *il faut supposer le principe pour rechercher la question de fait.*

Supposons comme un principe *incontestable* que l'organisme vivant ne peut ni créer ni détruire de l'énergie : l'interprétation des expériences sera alors la suivante. Si l'énergie dépensée par l'organisme est trouvée égale à l'énergie *évaluée* en partant des substances oxydées dans le même temps, c'est une preuve que l'état énergétique de l'organisme n'a pas changé pendant l'expérience. Si l'énergie dépensée est trouvée plus grande (2.9 %) que l'énergie *évaluée*, c'est une preuve que l'organisme a dépensé de l'énergie de sa propre provision, puisqu'il n'en peut pas créer. Si l'énergie dépensée est trouvée moindre (4.1 %) que l'énergie *évaluée*, cela prouve que la provision de l'énergie accumulée dans l'organisme a augmenté, puisque l'organisme ne peut pas détruire de l'énergie. De telle sorte, toutes les expériences exécutées conserveront leur validité *de fait* et on ne sera pas conduit à déprécier les unes plutôt que les autres.

Dans cette interprétation, il y a deux points à élucider. *L'évaluation* de l'énergie libérée dans l'organisme par l'oxydation des substances alimentaires repose sur des données hypothétiques. Atwater fait, comme Rubner, la supposition que l'organisme " gagne ou perd „ seulement des subtances protéïques et des graisses; il néglige les hydrates de carbone. La quantité de protéïques et de graisses oxydées dans l'organisme est estimée en partant de l'azote et du carbone éliminés, en supposant 16 % d'azote et 53 % de carbone dans les protéïques, et 76.5 % de carbone dans les graisses (I-93).

L'énergie potentielle de ces substances est représentée par leur chaleur de combustion, 5.5 cal. par gramme pour les protéïques, 9.4 cal. pour les graisses.

Atwater ne se dissimule pas que ces valeurs sont arbitraires et probablement plus ou moins incorrectes; il accentue lui-même le défaut de l'estimation des hydrates de carbone. C'est par ces défauts multiples qu'il explique les divergences entre l'énergie évaluée et l'énergie dépensée dans quelques-unes de ses expériences.

S'il s'agissait réellement d'une preuve expérimentale du principe de la conservation de l'énergie par la démonstration de l'égalité de l'énergie évaluée en partant des substances oxydées dans l'organisme et de l'énergie dépensée, il faudrait évaluer l'énergie en partant de données rigoureusement établies. Une évaluation basée sur des hypothèses plus ou moins défectueuses, sur des données arbitraires, désignées par l'auteur lui-même comme probablement incorrectes, *est sans valeur* devant un problème absolu. " Les nombres trouvés sont faux et leur concordance tout à fait forfuite „. (Regnault et Reiset, sur les expériences de Dulong et Despretz).

Mais, en vue d'un problème de fait, les expériences d'Atwater peuvent avoir une importance incontestable, malgré tous leurs défauts. S'il s'agit de *comparer* l'énergie dépensée par l'organisme à l'énergie dégagée par les échanges matériels, on peut *évaluer* cette énergie en suivant diverses hypothèses et en faisant des suppositions arbitraires et approximatives. Si ces suppositions restent les mêmes dans toutes les expériences, on aura des résultats *comparables* entre eux, et on pourra juger l'état énergétique de l'organisme sous diverses conditions.

Mais il y a dans ces expériences une supposition qui est en désaccord avec l'interprétation que j'ai proposée : c'est que l'oxydation des substances alimentaires est la source *unique et directe* de l'énergie libérée dans l'organisme. Si les substances alimentaires sont réellement oxydées dans l'organisme — et cela est prouvé, dira-t-on, par l'élimination de leur azote et de leur carbone — alors leur énergie potentielle a été *dégagée* en énergie cinétique (chaleur) et celle-ci ne peut pas être retenue ou accumulée dans l'organisme. La provision d'énergie accumulée dans l'organisme, ce sont uniquement ses *réserves alimentaires*. — Cette supposition se trouve au fond de tous les bilans chimico-énergétiques publiés depuis Lavoisier; et bien plus, cette supposition est regardée comme un fait physiologique bien établi, et c'est de ce côté que je m'attends à des objections graves.

Examinons les faits bien établis. Chez l'homme et chez les animaux, l'énergie dépensée sous forme de travail et de chaleur a sa source immédiate dans *l'activité musculaire.* La production du travail et de la chaleur par le muscle est à un haut degré indépendante de l'apport immédiat de substances alimentaires et de l'oxygène ; un muscle privé de la circulation sanguine peut travailler et produire de la chaleur jusqu'à l'épuisement " de ses propres forces "; il peut se restaurer de la fatigue sans qu'il reçoive des substances alimentaires du dehors. Le dégagement de l'énergie musculaire est dans un rapport physiologique avec l'excitant provoquant l'activité du muscle. Etc.

C'est une hypothèse qui simplifie trop le problème, si l'on affirme que c'est la combustion des substances alimentaires qui est la source directe et immédiate de l'énergie dépensée par le muscle. C'est une hypothèse qui déguise le problème en simulant une solution si simple, une hypothèse enfin qui est en désaccord avec des faits physiologiques bien établis.

En face d'une telle hypothèse, il est justifié d'imaginer une conception plus adaptée aux faits physiologiques. La substance excitable et contractile dispose d'une forme spéciale d'énergie potentielle, le *potentiel physiologique*, qui est la source immédiate de toute l'énergie produite par l'organisme. Le potententiel physiologique est dégagé par l'activité de l'organe, provoquée par des excitants physiologiques, par l'innervation, conformément aux besoins de l'organisme. Il est régénéré par l'assimilation de l'énergie des substances alimentaires en réserve. Entre l'énergie chimique des substances alimentaires et l'énergie dégagée par l'organisme, il y a une forme intermédiaire d'énergie physiologique accumulée dans la substance excitable elle-même.

Le muscle représente un accumulateur d'énergie d'une forme spéciale, prête à être dégagée par un excitant physiologique. Les substances alimentaires contenues en réserve dans l'organisme et dans le muscle lui-même sont des substances " mortes ", d'après Pflüger, leur énergie chimique n'est dégagée par un excitant physiologique qu'après avoir été transformée en énergie physiologique par l'acte de l'assimilation. L'abondance de la réserve énergétique alimentaire est une fonction de la nourriture, mais elle ne détermine pas la valeur énergétique de l'organisme ; celui-ci ne devient pas plus vigoureux par une nourriture abondante. Le muscle, l'accumulateur de l'énergie physiologique, a une capacité déterminée par son développement fonctionnel, indépendamment de l'abondance de la nourriture. Cette capacité peut changer par diverses conditions physiologiques dont la plus importante est *l'exercice.*

La charge de l'accumulateur physiologique, dans l'équilibre normal de la vie, est maintenue constante ; elle est restituée au fur et à mesure que l'énergie est dépensée par l'activité de l'organisme. Le processus katénergétique de la désassimilation entraîne le processus anénergétique de l'assimilation; ces deux processus contraires se conditionnent réciproquement, de sorte qu'ils constituent un état d'équilibre stationnaire, comme l'a développé HERING dans sa théorie classique. Dans l'équilibre normal de la vie, on peut s'attendre à ce que l'énergie dépensée par l'organisme soit égale à l'énergie évaluée en partant des substances alimentaires consommées dans l'organisme pendant l'expérience. Mais il peut se présenter des conditions dans lesquelles l'équilibre stationnaire de l'organisme est rompu, et ces conditions seraient à déterminer par les bilans chimico-énergétiques; c'est alors que l'énergie dépensée par l'organisme ne sera pas trouvée égale à l'énergie évaluée en partant des substances oxydées dans le même temps.

Voici une illustration de la conception exposée ici. Un *technicien*, K. SCHREBER, (1) en considérant la puissance d'un travailleur, est arrivé à la conclusion que l'homme peut être comparé à une machine calorique combinée avec un accumulateur électrique. L'énergie dépensée par ce système ne sera égale à l'énergie évaluée en partant du carbone oxydé dans le foyer, qu'à la condition que la charge de l'accumulateur n'aura pas changé pendant l'expérience ; cet équilibre ne subsistera pas, si l'accumulateur se charge ou se décharge dans le même temps. Un *physiologiste*, ZUNTZ, (2) rejette l'idée, qui n'est pas nouvelle, qu'il y ait dans l'organisme une sorte d'accumulateur de l'énergie ; car les expériences de RUBNER et d'ATWATER auraient démontré que la chaleur dépensée est égale à la chaleur de combustion des substances alimentaires consommées dans le même temps ; donc, il n'y a pas d'accumulation de l'énergie dans l'organisme. Si l'énergie des substances alimentaires consommées en état de repos pouvait être accumulée, un repos prolongé au lit devrait augmenter notre puissance à travailler ; le contraire est vrai. — Je n'ai rien de plus à ajouter.

Les conceptions théoriques sont *libres* à condition qu'elles servent à un but, comme celui de préciser les problèmes de la recherche et d'en interpréter les résultats. C'est avec cette réserve que je présente ici la conception

(1) K. SCHREBER. Physikalische Zeitschrift, 1902, III, 107, 261.
(2) ZUNTZ. Physikalische Zeitschrift, 1902, III, 184.

de l'énergie physiologique, caractérisée par son aptitude à être dégagée par un excitant physiologique, par l'innervation. Cette forme d'énergie physiologique me semble plus concrète que l'énergie " psychique „ que se propose d'étudier ATWATER dans les transformations des substances alimentaires et de l'énergie en travail mental (III. 8).

ENGELMANN [1] en examinant la propagation de l'excitation physiologique se demanda s'il n'y aurait pas là des formes d'énergie qui ne se manifestent pas en dehors de la matière vivante excitable.

BERNSTEIN [2] interpréta cette idée comme si la *loi* de la conservation de l'énergie était niée pour la matière vivante, et comme si la " force vitale „ était réintroduite d'une façon déguisée dans la physiologie. J'espère qu'on ne me fera pas une objection pareille.

Je présente ces idées sur les bilans énergétiques de l'économie animale sans me dissimuler qu'elles ne trouveront probablement que peu d'approbation. En quelque sorte engagé à l'analyse de ces problèmes qui touchent à la théorie de la connaissance, autant qu'à la recherche expérimentale, par des critiques qu'ont rencontrées mes tendances scientifiques chez mes compatriotes à l'Académie tchèque de Prague, je présente cette analyse au public scientifique et je serais heureux de provoquer une critique supérieure qui éluciderait définitivement ces questions importantes.

Je résume mon exposé dans les termes suivants :

I. Les bilans énergétiques de l'économie animale doivent reposer sur le principe de la conservation de l'énergie, mais ils ne peuvent servir à démontrer ce principe par l'expérience.

II. Le principe de la conservation est une notion primaire, un postulat de la raison voulant créer l'expérience scientifique. La validité de ce principe ne peut être démontrée par l'expérience, mais elle doit être déduite de la nature de la connaissance humaine. Cette validité n'est pas une question du domaine de la recherche expérimentale, mais de la théorie de la connaissance.

(1) TH. W. ENGELMANN. *Ueber den Einfluss der Reizstärke auf die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im quergestreiften Froschmuskel.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1897, LXVI, 586.

(2) JULIUS BERNSTEIN. *Zur Geschwindigkeit der Contractionsprocesse.* Arch. f. d. ges. Physiol. 1897, LXVIII, 75-99.



III. La recherche expérimentale, dirigée par le principe de la conservation, découvre les faits et les lois de la transformation de l'énergie. Ces lois ne sont pas une démonstration expérimentale du principe, sur lequel elles reposent, mais le fruit de son application à l'expérience.

IV. Si l'on propose à la recherche le but de démontrer la validité du principe, on rend l'issue de la recherche dépendant du principe, et on est amené à apprécier les expériences selon leur accord avec le principe. Il n'y a que les questions de fait, dont la solution est tout à fait dépendante de l'issue des expériences, qui puissent être le but de recherches scientifiques.

V. Les bilans énergétiques de l'économie animale peuvent avoir pour but la recherche sur l'état énergétique de l'organisme sous diverses conditions. Cette recherche est d'une importance particulière, tant en physiologie qu'en médecine.

[612.38] [Q 7700]

CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DE LA RÉSORPTION.

PREMIÈRE COMMUNICATION.

Phénomènes de diffusion à travers les membranes, et leurs rapports avec la résorption

PAR GUILLAUME RÓTH-SCHULZ et KORNÉL DE KÖRÖSY.

(*Institut de Physiologie. Budapest*).

Le schéma physique le plus simple des phénomènes de résorption de l'organisme est représenté par les échanges offerts par deux solutions différentes à travers une membrane animale morte. Ces échanges sont réglés par le degré de concentration et par les propriétés physiques et chimiques des solutions qui baignent les deux faces de la membrane, ainsi que par la nature de celle-ci, (abstraction faite des conditions mécaniques, telles qu'une différence de pression hydrostatique, un mouvement d'écoulement. etc). Les phénomènes mécaniques de la filtration sortent du cadre de ce travail. Les échanges qui s'effectuent à travers les membranes animales et qui sont dus à la combinaison de la diffusion et de l'osmose, sont caractérisés par OSTWALD (1) dans les termes suivants: « En effet, ces phénomènes tiennent le milieu entre ceux de l'osmose et de la diffusion pures. Ils se rapprochent de l'osmose en ce que la membrane oppose un certain obstacle au passage des substances dissoutes; mais cet obstacle n'est pas absolu; le mouvement des substances dissoutes est seulement notablement plus lent que le passage de l'eau. Il s'ensuit une augmentation de pression osmotique, mais qui ne peut atteindre toute sa valeur. La diffusion s'exerce en même temps à travers la membrane, mais avec plus de lenteur que dans l'eau; il en résulte une dilution progressive du contenu de l'osmomètre. La nature de la membrane doit donc jouer un rôle prépondérant. »

Ce passage contient tout ce que les travaux antérieurs de JOLLY, ECKHARD, LUDWIG, BRÜCKE, MAGNUS, etc., nous avaient appris sur les phénomènes en question. De nouveaux faits furent établis par LAZARUS-BARLOW (2) et HEDIN (3). Le premier montra que les solutions qui présentent la même pression osmotique (calculée d'après leur point de congélation) provoquent dans l'osmomètre des transports d'eau inégaux dans le même temps, si on les considère avant l'établissement de l'équilibre final. La valeur de ces différences dépend de la nature des membranes

(1) Lehrbuch d. allgem. Chemie I, 651.
(2) Journal of physiology XIX.
(3) Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, LXXVIII.

(membranes de précipitation de ferro-cyanure de cuivre, péritoine de veau), ainsi que de la nature des substances dissoutes (sucre de raisin, urée). HEDIN démontra que la diffusion de différentes substances organiques dissoutes et des sels est plus ou moins retardée par l'intercalation d'une membrane animale (intestin mort de bœuf). HEDIN détermina dans ses expériences, non la relation entre la diffusion libre et celle qui s'opère à travers une membrane, mais jusqu'à quel point le passage des différentes substances est entravé, par comparaison avec celui du sucre de raisin (1).

Le premier objet de nos recherches fut de déterminer jusqu'à quel point les lois de la diffusion libre sont applicables à la diffusion à travers membrane. Nos expériences furent faites au moyen de solutions salines d'une part, d'eau distillée de l'autre, avec interposition d'une membrane de papier parchemin. Puis nous nous demandâmes quels changements éprouvent les résultats de ces expériences fort simples, si nous remplacions l'eau distillée par du sang, de manière à nous rapprocher des conditions plus compliquées de l'organisme animal. Enfin, nous remplaçâmes le papier parchemin par la membrane intestinale morte du bœuf. Ces expériences physiques furent suivies de recherches sur la résorption des mêmes solutions salines dans l'organisme vivant.

Toutes ces recherches furent limitées aux solutions aqueuses d'électrolytes, parce qu'elles ont été l'objet de la plupart des recherches faites sur la diffusion libre, et parce que leur constante de diffusion (dans le sens de la théorie de NERNST) peut être calculée par la vitesse de transport des ions constituants, quand il s'agit de sels à ions monovalents en dilution infinie. Cette dernière circonstance est importante parce que la détermination expérimentale de ces constantes de diffusion est entachée d'un certain degré d'incertitude, due aux difficultés techniques de son exécution : il est donc désirable de pouvoir contrôler leur valeur par une autre voie. Comme il s'agissait d'expériences entreprises dans un but physiologique, nous choisîmes des sels qui sont des constituants normaux des liquides organiques.

(1) Nos recherches étaient déjà terminées, lorsque parut le travail de GALEOTTI (Zeits. f. physikal. Chem. 1902, XL) sur la perméabilité de différentes membranes animales, et spécialement sur les changements de cette perméabilité, dus à la mort de la membrane. Sa méthode très pratique repose sur la mesure de la résistance électrique de la solution saline, avant et après intercalation de la membrane.

Comme nous employions des membranes intestinales mortes dès le commencement de l'expérience, nous ne pouvions observer aucun changement de leur perméabilité, même après qu'elles avaient été soumises pendant des heures à la vapeur diluée de chloroforme.

Les anions furent : Cl^I, $(AzO_3)^I$, $(HCO_3)^I$ et $(SO_4)^{II}$; les kations : K^I, Na^I, $(AzH_4)^I$ et Mg^{II}. Nous étudiâmes 14 de leurs combinaisons — et non 16. $(AzH_4)\,HCO_3$ ne fut pas examiné, à cause de l'instabilité de sa solution; et il n'existe pas de combinaison magnésienne analogue aux hydro-carbonates alcalins.

Nous préparâmes des solutions isotoniques de ces sels, en utilisant, la détermination de la conductibilité électrique. Il est vrai que la pression osmotique d'une solution est mieux caractérisée par l'abaissement de son point de congélation ; mais la détermination cryoscopique exacte du point de congélation est plus difficile à exécuter que celle de la conductibilité électrique ; de plus, nous ne disposons pas de tables donnant les points de congélation pour les différents degrés de concentration des différents sels; tandis que l'on trouve dans KOHLRAUSCH et HOLBORN (¹), les valeurs correspondantes de la conductibilité électrique par équivalent. D'ailleurs, les deux méthodes donnent des résultats concordants pour des sels binaires. Pour des sels à radicaux plurivalents, la dissociation peut s'exécuter de différentes façons. $MgCl_2$, par exemple, peut se dissocier en $\overset{++}{Mg} + \overset{-}{Cl} + \overset{-}{Cl}$, mais aussi en $\overset{+}{MgCl} + \overset{-}{Cl}$; ici nous savions que la concentration (nombre de molécules + ions dans un litre de solution) calculée d'après la conductibilité électrique, ne représentait pas la mesure exacte de la pression osmotique. Nous nous en tinmes cependant à cette méthode pour les raisons énumérées plus haut. D'ailleurs, dans nos recherches, il s'agissait de déterminer la diminution relative de la pression osmotique. L'erreur que nous commettions affectait à la fois le numérateur et le dénominateur de la valeur fractionnaire, ce qui diminuait l'importance de cette erreur.

Nous obtenions une valeur caractéristique pour la vitesse de diffusion, en établissant la différence entre les concentrations (des molécules + ions) trouvées, d'après la conductibilité électrique, au début et à la fin de l'expérience, et en mettant ensuite en rapport cette différence et la concentration du début.

Nous suivîmes la méthode suivante dans les trois séries d'expériences : 1000 c. c. du liquide extérieur (eau ou sang) furent introduits dans un vase cylindrique en verre (diamètre 17 ctm. de l'un, 20 ctm. de l'autre). 100 c. c. du liquide intérieur, c'est-à-dire de la solution saline en expérience, furent

(¹) *Leitvermögen der Elektrolyte*, 1898.

versés dans un cylindre en verre (hauteur 4.2 ctm., diamètre 6.9 à 7.2 ctm.) fermé inférieurement par la membrane. La membrane en papier parchemin était plongée dans l'eau distillée pendant 24 h. avant le début de toute expérience; elle y était replacée pendant l'intervalle entre les essais. La même membrane servit pendant plusieurs semaines. On employa comme membrane animale l'intestin grêle du bœuf, pris 5 à 12 h. après la mort. L'intestin était soigneusement lavé, débarrassé de graisse et du mucus adhérent à la muqueuse, puis tendu sur le cylindre et utilisé immédiatement pour l'expérience. Il n'était malheureusement pas possible d'éviter de léser la muqueuse dans ce nettoyage. (1) Chaque membrane intestinale ne servit que pendant un seul jour, à une ou deux expériences. La membrane était tendue à la main sur l'orifice inférieur du cylindre, sur les bords duquel on glissait immédiatement un large anneau en caoutchouc. Enfin, un fil était serré par-dessus la membrane, près du bord inférieur du cylindre, au niveau d'un léger sillon circulaire porté par ce dernier. Le bord supérieur de l'anneau en caoutchouc dépassait d'environ un centimètre la hauteur du niveau du liquide extérieur. Ces précautions empêchaient tout passage de liquide entre la membrane et le cylindre. Le cylindre garni de sa membrane fut suspendu par trois points à un fil. Ce dernier passant au-dessus de deux poulies était fixé à une vis, ce qui permettait de faire monter ou descendre le cylindre à volonté. La détermination exacte du niveau fut obtenue en utilisant l'image réfléchie d'une pointe en cuivre vivement éclairée par l'électricité, et que l'on déplaçait au moyen d'un pas de vis.

Comme nous ne voulions étudier que la diffusion à travers la membrane, il était nécessaire d'obtenir sur les deux faces de la membrane l'uniformité de concentration des substances dissoutes, par des moyens mécaniques, indépendants des forces de diffusion, de manière à répartir immédiatement sur la totalité du volume liquide, les différences de concentration se produisant au cours des expériences dans le voisinage de la membrane. Nous nous rapprochions ainsi des conditions réalisées dans l'organisme vivant, où le sang se renouvelle constamment, et où les liquides en voie de résorption sont constamment mélangés par les mouvements péristaltiques et par ceux du diaphragme.

(1) Nous constatâmes par l'expérience que la diffusion des différents sels s'opérant à travers une membrane entièrement dépouillée de sa muqueuse, présente une valeur absolue plus grande que s'il s'agit d'une membrane pourvue de son revêtement muqueux, mais que les valeurs relatives sont les mêmes.



Le brassage mécanique fut obtenu par l'action du courant d'air fourni par une trompe à eau (avec intercalation d'un flacon de Woulff). La force du courant d'air fut réglée de manière à produire un mouvement ondulatoire constant à la surface du liquide. Nous apprîmes depuis qu'Arrhenius (1) avait employé le même procédé pour maintenir l'homogénéité de ses solutions, dans des expériences ayant un but différent. Dans les expériences faites avec du sang, nous empêchions la formation exagérée de bulles qui auraient pu déborder jusque dans la solution intérieure, en enduisant de lanoline la surface interne du grand cylindre ainsi que la surface externe de l'anneau de caoutchouc.

Les expériences furent exécutées par une température de 18° à 22°. Chaque expérience dura cinq heures. Dans la seconde et la troisième série d'expériences, nous employâmes comme liquide extérieur, du sang frais, renouvelé pour chaque expérience. La quantité de liquide du petit cylindre varia légèrement au cours des expériences. Elle était de 95 à 101 c.c. (97 à 98 c.c. dans la plupart des cas) à la fin des expériences. Nous ne constatâmes pas de transport osmotique d'eau. Il ne fut pas possible d'éviter certaines causes d'erreur dans les deuxième et troisième séries: elles provenaient des différences dans la constitution des échantillons de sang ou d'intestin employés, et de la tension inégale de la membrane intestinale. La diminution de concentration du liquide intérieur pendant la durée d'une expérience servit à calculer la quantité de sel qui avait diffusé à travers la membrane. On détermina dans ce but et sa conductibilité électrique, et sa teneur en sel au moyen de l'analyse chimique. Le Cl fut déterminé d'après Salkowski-Volhard, après que les substances organiques des solutions contenant de l'albumine eussent été détruites par K_2MnO_4 et $HAzO_3$, d'après le procédé de Koranyi; SO_4 fut déterminé par pesée, sous forme de $BaSO_4$; HCO_3 fut titré alcalimétriquement, au moyen d'un indicateur à la teinture de cochenille. Quant à la teneur en AzO^3, elle ne fut calculée que d'après la conductibilité électrique, attendu qu'il n'existe pas de méthode directe, facile, pour sa détermination quantitative.

La conductibilité électrique fut déterminée au moyen des électrodes à immersion (*Tauchelektrode*) de Kohlrausch. Nous calculâmes la conductibilité spécifique de nos sels pour des différences de concentration de $^1/_{100}$ de la

(1) Zeits. f. physikal. Chem., 1893, XI.

concentration normale, au moyen des tables de conductibilité par équivalent de KOHLRAUSCH et HOLBORN. Les tables obtenues ainsi nous permirent de trouver les concentrations correspondantes aux conductibilités spécifiques déterminées par l'expérience. Les concentrations calculées de cette façon présentaient une concordance très satisfaisante avec les valeurs obtenues directement par l'analyse chimique. Pour les calculs ultérieurs, nous nous en tînmes aux chiffres tirés de la conductibilité électrique, afin de n'utiliser que des valeurs de même origine, car pour AzO_3, nous ne disposions que du dernier procédé de détermination. La concentration (des molécules + ions) fut calculée de la façon suivante: nous cherchions dans nos tables les valeurs de la normalité et de la conductibilité par équivalent [$\lambda = \delta (u + v)$; u et v sont les vitesses de translation des ions, δ le degré de dissociation] correspondantes à la valeur trouvée de la conductibilité spécifique. Au moyen de ces chiffres et des valeurs fournies par les tables de KOHLRAUSCH et HOLBORN, pour la conductibilité par équivalent de solutions de dilution infinie [($\lambda \infty$), qui est égale à la somme des vitesses de translation des ions ($\lambda \infty = u + v$)], nous calculions le degré de dissociation $\left(\delta = \frac{\lambda}{\lambda \infty}\right)$. Le coefficient de dissociation (i), c.-à-d. le nombre qui exprime combien de fois plus il y a de molécules + ions qu'il y aurait de molécules sans dissociation, fut calculé d'après $i = 1 - \delta + n\,\delta = 1 + (n - 1)\,\delta$.

n est le nombre des ions provenant de la décomposition de la molécule. La concentration (de 5 molécules + ions) correspond donc à $i \times$ normalité [1].

Dans les expériences où le sang servit comme liquide extérieur, on rechercha aussi la quantité de chlorure et de carbonate qui avait pénétré dans le

[1] Comme la vitesse de translation de l'ion HCO_3 ne figure pas dans les tables de KOHLRAUSCH et HOLBORN, nous calculâmes $\lambda \infty$ pour les sels $KHCO_3$ et $Na\,HCO_3$, au moyen de leur point de congélation : si Δ est l'abaissement du point de congélation de la solution n normale, et si Δ_0 est celui qui correspond à la même normalité, mais sans tenir compte de la dissociation, (1.85° pour la solution normale), et λ la conductibilité équivalente de la même solution, on a :

$$\frac{\Delta}{\Delta_0} = \frac{i \times n}{n} = i = 1 + \alpha = 1 + \frac{\lambda}{\lambda_\infty}$$

$$\lambda_\infty = \frac{\lambda}{\frac{\lambda}{\lambda_\infty} - 1.}$$

De cette façon nous obtînmes pour $KHCO_3$: $\lambda_\infty = 95.9$, et pour $Na\,HCO_3$: $\lambda_\infty = 73.9$.

mélange final, (outre la détermination de la conductibilité et de la teneur en sels originaux). Cl et CO_3 furent considérés comme existant sous forme de Na Cl et de Na_2 CO_3, qui représentent d'après TANGL et BUGARSZKY (¹) la très grande majorité des électrolytes du sang. Comme nous l'avons dit, les azotates n'étaient pas déterminés directement; mais pour les expériences faites avec du sang, nous obtenions la concentration des nitrates dans le liquide restant, en soustrayant de la valeur trouvée pour la conductibilité, celle qui correspondait à la teneur de Na Cl et de Na_2 CO_3, et en cherchant dans nos tables la concentration d'azotates correspondant à la conductibilité restante. La valeur trouvée ainsi est trop petite, car la conductibilité d'un mélange est plus petite que la somme des conductibilités partielles. Pour les sels ayant des ions communs, la conductibilité est diminuée par suite de l'abaissement du degré de dissociation. En outre, d'après ARRHENIUS (²), la conductibilité est également abaissée par la présence de non-électrolytes et d'électrolytes (provenant du sang dans nos expériences). Nous en constatâmes également l'exactitude dans presque toutes les autres expériences qui ne furent pas exécutées avec des azotates. D'ailleurs, les quantités de Na Cl et de Na_2 CO_3 qui avaient passé par diffusion, étaient peu importantes : il suffisait donc, dans notre cas, de calculer les pour cent de leur conductibilité qui étaient à soustraire de la conductibilité trouvée. Prenant comme base, les expériences faites avec les chlorures, les hydro-carbonates et les sulfates, nous additionnions les conductibilités partielles, correspondant à la teneur (déterminée chimiquement) en sels originaux et en Na Cl et Na_2 CO_3 diffusés, et nous en soustrayions la conductibilité finale, et calculions combien cette différence représente de pour cent de la somme des conductibilités qui correspondent aux chlorures et hydro-carbonates diffusés. La moyenne des deuxième et troisième séries d'expériences fut pour cette valeur de 31 °/₀. Pour les expériences de ces séries faites avec des azotates, nous avions donc au préalable à retrancher de la valeur de la conductibilité trouvée, 69 °/₀ de la somme des conductibilités correspondant aux teneurs respectives en Na Cl et Na_2 CO_3, puis à rechercher dans nos tables la valeur normale correspondant à la conductibilité obtenue ainsi.

Outre les déterminations mentionnées jusqu'à présent, on mesura également les abaissements des points de congélation des solutions primitives et

(¹) Arch. f. d. ges. Physiolog., 1898, LXXVII.

(²) Zeitschr. f. physikal. Chem., 1892, X.

des solutions finales; mais comme les valeurs différaient de plus de 0°.005, nous n'en tirâmes aucune conclusion. Passons à l'examen des différentes séries d'expérience.

I. — DIFFUSION VIS-A-VIS DE L'EAU A TRAVERS LE PAPIER PARCHEMIN. Le tableau I (à la fin du mémoire) contient les résultats de cette série d'expériences. Dans ce tableau, ainsi que dans les tableaux II et III, les valeurs des solutions originales (commencement) sont toujours données avant celles trouvées après une diffusion de cinq heures (fin). Pour certains sels, en effet, la concentration n'est pas exactement la même dans les trois séries. L'épaisseur du papier parchemin, mesurée à l'état humide au moyen de la vis micrométrique, était de 0.15 mm.

Si nous comparons dans le premier tableau la diminution de concentration (des molécules + ions) éprouvée par la solution saline, avec la concentration initiale, nous obtenons les valeurs de pourcentage suivantes, qui indiquent en même temps combien de pour cent de grammes-molécules et de grammes-ions de la solution primitive ont diffusé à travers la membrane (attendu que la quantité de liquide a à peine varié) :

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	37.2	36.0	33.5	20.8
AzO_3	35.0	35.6	30.2	24.0
HCO_3	28.5	—	23.5	—
SO_4	24.2	24.6	23.7	14.8

Les chiffres de ce tableau montrent une succession régulière tant dans les séries horizontales que dans les séries verticales. Parmi les kations, la perte par diffusion des sels de K et de AzH_4 est, dans chaque série, à peu près la même, et représente les valeurs les plus élevées; puis viennent les valeurs des sels de Na; les valeurs les plus faibles sont fournies par les sels de Mg. La série des anions décroît également régulièrement dans l'ordre suivant : Cl, AzO_3, HCO_3, SO_4; ce n'est que pour les sels de Mg, que AzO_3 vient avant Cl. Ainsi la rapidité de la diffusion d'un sel à travers une membrane est déterminée à la fois par ses kations et ses anions, c. à d. que la rapidité de diffusion à travers membrane est une propriété additive des sels. L'ordre de succession des vitesses de diffusion des différents kations et anions des tableaux précédents est le même que celui des vitesses de translation des mêmes ions. En ce qui concerne la diffusion libre des sels, c'est une loi déjà connue, exprimée de la façon la plus explicite dans la formule de NERNST.

D'ailleurs, notre ordre de succession correspond aussi *grosso modo* avec celui qu'OTSWALD (1) a déterminé d'après les expériences de MARIGNAC sur la vitesse de la diffusion libre des sels.

Afin de poursuivre la comparaison avec la diffusion libre, et dans le but d'obtenir pour la diffusion à travers membrane, une valeur correspondante aux constantes de diffusion, nous essayâmes d'appliquer la loi de FICK à notre cas. En vertu de cette loi, la quantité de substance qui traverse l'unité de surface de la membrane est, dans la diffusion libre, proportionnelle à la chute de concentration :

$$ds = -D\,q\,\frac{dc}{dx}\,dt$$

ce qui signifie que la quantité de sel ds qui traverse la surface q dans le temps dt est déterminée par la différence de concentration existant entre les endroits x et $x + dx$ du cylindre (c. à d. la chute de concentration $\frac{dc}{dx}$) et par la constante de diffusion D, qui dépend de la nature de la substance. Cette dernière valeur varie légèrement, il est vrai, avec le degré de concentration ; elle diminue en général quand la concentration augmente ; mais on peut sans erreur appréciable le considérer comme invariable pour les différences de concentration étudiées par nous. Donc, si la loi de FICK est également valable pour la diffusion à travers membrane, les constantes de diffusion déterminées pour un même sel doivent avoir les mêmes valeurs pour les divers degrés de concentration, dans les limites des erreurs d'expériences.

Le calcul fut exécuté d'après l'expérience suivante. Après une expérience de cinq heures faite avec $KAzO_3$, on versa dans le cylindre intérieur sur la membrane de papier parchemin imbibée de cette solution, 80 cc. de solution fraîche de $KAzO_3$, et dans le cylindre extérieur, 800 cc. d'eau distillée. On plaça dans la solution saline une électrode de KOHLRAUSCH et un thermomètre. Une demi-heure après l'établissement du niveau et après le commencement du barbotement de l'air, on fit la première détermination de la conductibilité. Les déterminations suivantes se succédèrent de 10 en 10 minutes. Chaque détermination était la moyenne de trois mesures faites consécutivement et à court intervalle, avec trois résistances différentes.

Soit δ l'épaisseur de la membrane (en cm.) (2), c_0 la concentration de la

(1) Lehrb. d. allgem. Chem. I.

(2) L'assistant THÉODORE KARMAN nous a aidé pour établir la formule ci-dessus



solution de $KAzO_3$ lors de la première détermination, c_t la concentration après le temps t, v la quantité du liquide intérieur, V celle du liquide extérieur, et $\frac{v}{V}$ soit égal n. Au début, la solution contenait la quantité de sel $c_o\,v$; après le temps t, elle contient $c_t\,v$; il est donc passé $(c_o - c_t)\,v$. A l'extérieur, la concentration était au début = o; après le temps t, le liquide extérieur contient la quantité de sel $(c_o - c_t)\,v$ dissoute dans le volume V; la concentration corrrespond donc à

$$\frac{(c_o - c_t)\,v}{V} = (c_o - c_t)\,n$$

Après le temps t, la différence de concentration entre les deux liquides, intérieur et extérieur (chacun maintenu homogène par le barbotement de l'air) était donc

$$c_t - (c_o - c_t)\,n = (n + 1)\,c_t - n\,c_o$$

D'après la loi de Fick (1), on a

$$d\,S = -\,D\,q\,\frac{dc}{dx}\,dt$$

S est la quantité de sel contenu dans le cylindre extérieur après le temps t

$$S = (c_o - c_t)\,v$$

$d\,S$ représente le changement dans le temps dt. $\frac{dc}{dx}$ est la chute de concentration (c = concentration, x = chemin), D la constante de diffusion qui indique combien de grammes (ou de grammes-molécules) ont traversé l'unité de surface en 24 heures, lorsque le changement de concentration représente un gramme (ou un gramme-molécule) pour un cm. Dans notre cas, le changement de concentration pour un cm. est

$$\frac{dc}{dx} = \frac{c_t - (c_o - c_t)\,n}{D - \delta} = \frac{-(n + 1)\,c_t - n\,c_o}{\delta}$$

par conséquent

$$d\,S = D\,q\,\frac{(n + 1)\,c_t - n\,c_o}{\delta}\,dt$$

$$dS = d\,([c_o - c_t]\,v) = -\,v\,d\,c_t = \frac{D\,q}{\delta}\,[(n + 1)\,c_t - n\,c_o]\,dt$$

(1) Nernst. Theoret. Chem. 3 Aufl. p. 158.

$$\frac{dc}{(n+1)\,c_t - n\,c_0} = -\frac{Dq}{v\delta}\,dt$$

$$\int_{c_0}^{c_t} \frac{dc_t}{(n+1)\,c_t - n\,c_0} = -\frac{Dq}{v\delta}\int_0^t dt$$

$$\frac{1}{n+1}\,l\,\frac{(n+1)\,c_t - n\,c_0}{(n+1)\,c_0 - n\,c_0} = -\frac{Dq}{v\delta}\,t$$

d'où

$$D = \frac{v\delta}{(n+1)\,q}\,\frac{1}{t}\,l\,\frac{c_0}{(n+)\,c_t - 1\,n\,c_0}$$

D'après cette équation, nos expériences nous fournirent pour D une série de valeurs, suivant que nous remplacions t et c_t successivement par les différentes valeurs qui leur correspondaient. La première détermination servit toujours de limite inférieure. Les valeurs des constantes furent : $n = 0.1$, $g = 39.6$ c.c., $c_0 = 0.1064$ norm., $\delta = 0.015$ cm., $v = 80$ c. c.

Les valeurs correspondantes de t (en minutes) et de c_t (normale) et les valeurs de D calculées au moyen de ces données, furent les suivantes :

t =	10	20	30	40	50	60	70
c_t =	0.1042	0.1020	0.1004	0.0985	0.0964	0.0948	0.0929
D =	0.078	0.091	0.080	0.084	0.088	8.084	0.086
t =	80	90	100	110	120	130	140
c_t =	0.0905	0.0891	0.0877	0.0859	0.0842	0.0828	0.0815
D =	0.090	0.086	0.086	0.086	0.086	0.083	0.084

La correction de température des valeurs de D fut inutile, la température n'ayant varié pendant l'expérience que de 18°,7 à 19°,2. La valeur moyenne de D est 0.085. Les différences assez importantes et irrégulières, principalement dans les premières déterminations, proviennent sans doute d'erreurs d'expériences, parmi lesquelles il faut citer en premier lieu la répartition inégale de la solution à l'intérieur et à l'extérieur de l'électrode immergée. Nous pouvons donc, malgré ces valeurs aberrantes de D, admettre que la loi de Fick est également valable pour la diffusion à travers membrane. On peut faire remarquer, au point de vue de la méthode, que le procédé suivi par nous permet de déterminer les constantes de diffusion des sels pour plusieurs substances colloïdes et membranes animales.

Notre dispositif expérimental se rapproche le plus, parmi les méthodes employées dans l'étude de la diffusion libre, de celui de Beilstein. (¹). Il plaça environ 5 c. c. dans un petit récipient de verre ayant la forme coudée d'un **L**. Comme le liquide extérieur était constitué par 7 litres d'eau, son augmentation de concentration au cours de l'expérience pouvait être négligée. Il détermina la concentration de la solution saline au début et à la fin de l'expérience. Il admit que pendant la durée de celle-ci, la solution saline qui se dilue à la surface de contact des deux liquides est constamment remplacée par de la solution plus concentrée et plus dense, et que ce courant réalise l'homogénéité de la concentration dans le petit récipient (?) D'ailleurs, il calcula au moyen de ses expériences, non la constante de diffusion, mais les temps; et trouva que les temps calculés dans les expériences de durée différente se comportent environ comme les temps réellement constatés dans les expériences. Les expériences de Beilstein ne se rapportent donc pas à la diffusion à travers membrane. Nous trouvons dans Graham (²) la relation d'une expérience sur la diffusion à travers membrane, dont le dispositif se rapproche jusqu'à un certain point du nôtre. Graham détermina le temps au bout duquel on commence à constater la réaction acide à la surface extérieure d'une feuille de parchemin, alors que sa surface intérieure est baignée par HCl ou H_2SO_4 dilués, et calcula au moyen des temps trouvés et de l'épaisseur de la membrane, la rapidité de diffusion des acides.

Nous calculâmes au moyen de nos expériences les constantes de diffusion des différents sels en partant de la formule précédente. Le calcul n'est évidemment légitime que si la formule de Fick est aussi applicable à la diffusion à travers membrane, ce qui paraît fort probable, d'après l'expérience précédente. Dans tous les cas, la grandeur ainsi calculée permet de comparer la diffusion libre avec la diffusion à travers membrane. Les constantes de diffusion de sels varient, comme il a été dit, avec le degré de concentration, de sorte que nos valeurs ne s'appliquent qu'aux concentrations étudiées par nous. Cet inconvénient ne peut d'ailleurs être évité par aucune autre méthode. (La formule de Nernst n'est applicable qu'aux dilutions infinies).

Voici les valeurs trouvées pour les constantes de diffusion :

(¹) Liebig's Annalen, 1856, XCIX.

(²) Liebig's Annalen, 1862, CXXI.

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	0.092	0.087	0.079	0.047
AzO_3	0.084	0.085	0.070	0.054
HCO_3	0.068	—	0.050	—
SO_4	0.052	0.061	0.056	0.032

Ces valeurs sont beaucoup plus petites que celles qui ont été trouvées pour la diffusion libre, ce qui est d'autant plus remarquable que les valeurs sont à peu près les mêmes pour la diffusion dans l'eau ou dans la gélatine. Sans doute il n'y a qu'une petite partie de la coupe de la membrane qui soit perméable à la solution. Mais les valeurs relatives montrent une régularité marquée. Les différences d'avec le quotient moyen (environ 15) s'expliquent d'ailleurs par le fait que nous n'avons pas tenu compte dans nos expériences des changements de température; or une différence d'un degré modifie d'environ 2,5 % la valeur de la constante de diffusion. Si nous comparons nos valeurs avec celles que Voigtländer [1] a établies pour la gélatine, nous avons :

	Voigtländer valeurs de D.	Nos valeurs de D.	Quotient.
KCl	1.40	0.092	15.2
H_4AzCl	1.32	0.087	15.2
NaCl	1.04	0.079	13.5
$MgCl_2$	0.77	0.047	16.5

Pour la comparaison de tous les sels examinés par nous, les expériences sur la diffusion libre ne fournissent pas de données suffisantes. Mais nous pouvons comparer les valeurs en pour cent des quantités de sels qui ont passé par diffusion, avec la conductibilité électrique par équivalent des solutions primitives. Si nous divisons cette valeur (λ) par le pourcentage précité, nous obtenons le tableau suivant :

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	3.0	3.0	2.7	3.8
AzO_3	2.9	2.9	2.8	3.0
HCO_3	2.9	—	2.8	—
SO_4	3.6	3.6	2.9	2.6

(1) Zeitschr. f. physikal. Chemie 1889, III.

Nous voyons que, au moins pour les sels binaires, les quantités diffusées montrent un parallélisme complet avec la conductibilité électrique à l'équivalent. Ce parallélisme est une preuve nouvelle que la diffusion à travers une membrane de parchemin est tout aussi déterminée par la nature du sel que la diffusion libre, notamment par les vitesses de transport des ions et par le degré de dissociation. Ces deux grandeurs déterminent la conductibilité de l'équivalent, et c'est au moyen d'elles que NERNST a déterminé les constantes de diffusion des sels mono-valents en dilution infinie. Mais déjà auparavant, LONG (1) avait constaté que pour la diffusion libre, la rapidité de la diffusion des sels suit une marche parallèle à la conductibilité. Plus tard, WALDEN (2) trouve que pour des membranes de précipitation, les sels alcalins mono-acides les traversent suivant l'ordre de rapidité de translation de leurs ions.

Nous pouvons résumer de la façon suivante les résultats acquis jusqu'à présent par nos essais : dans la diffusion des différents sels à travers le papier parchemin, les anions et les kations se groupent en séries régulières. La vitesse de diffusion est donc une propriété additive des sels. La loi de FICK est probablement aussi applicable à la diffusion à travers membranes. Les constantes de diffusion calculées d'après la formule de FICK, modifiée pour le cas de la diffusion à travers membrane, sont environ 15 fois plus faibles que pour la diffusion libre ; mais les valeurs relatives se montrèrent équivalentes, pour autant que la comparaison fut possible. Les constantes de diffusion à travers membrane pour les sels binaires sont entre elles comme les conductibilités par équivalent correspondantes.

II. — DIFFUSION VIS-A-VIS DU SANG A TRAVERS LE PAPIER PARCHEMIN.

Si nous nous rapprochons davantage des conditions présentées par l'organisme, en instituant l'expérience de diffusion à travers le papier parchemin, non vis-à-vis de l'eau, mais vis-à-vis du sang, nous trouvons par comparaison avec la série précédente, une diminution notable mais inégale pour les différents sels, des quantités de sel diffusées. Les valeurs du pourcentage de la diffusion calculées au moyen du tableau II de la même façon que dans la première série, sont les suivantes :

(1) LONG : WIEDEMANN'S Annalen 1880, IX.
(2) WALDEN : Zeitschr. f. physikal. Chem. 1892, X.

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	5.0	5.4	3.5	7.1
AzO_3	12.6	12.6	11.2	12.8
HCO_3	13.3	—	4.3	—
SO_4	16.1	8.9	13.4	7.0

Le tableau suivant donne la comparaison de ces valeurs dans la première série et dans la deuxième. L'influence inhibitrice du sang vis-à-vis des différents sels est manifeste :

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	13.4	15.0	10.5	34.1
AzO_3	36.0	35.4	37.1	53.1
HCO_3	46.7	—	18.3	—
SO_4	66.5	36.2	56.2	47.3

Les valeurs de ce tableau expriment combien les quantités de sel qui ont diffusé vers le sang à travers le parchemin représentent de pour cent de la quantité de sel qui a diffusé à travers le parchemin vers l'eau. En réalité, nous avons établi le rapport, non des quantités de sel diffusé, mais des pertes relatives de concentration, ce qui ne change rien au résultat.

Les causes du ralentissement de la diffusion sont les suivantes : 1° Les sels dont les deux ions (NaCl, $NaHCO_3$), ou l'un d'eux (Cl) existent en concentration élevée dans le sang, éprouvent, de la part du sang, une contre-pression osmotique. Aussi voyons-nous dans le tableau, la diffusion des chlorures, et en première ligne celle de NaCl, puis celle de $NaHCO_3$ fortement ralentie. Pour les autres sels de sodium, le retard de la diffusion n'est pas plus grand que pour le restant des sels de la même série d'anions. La raison en est que les déterminations quantitatives ont été exécutées comme d'habitude pour les radicaux d'acides et que nous n'avions donc pas de mesure pour les changements de concentration des ions métalliques. Dans la diffusion réciproque de deux sels qui possèdent un ion commun, il y a certes une différence dans le changement de concentration des deux ions d'un même sel, mais ces relations n'ont pas été éclaircies complètement [WALDEN (1)]. Pour $MgCl_2$, la diffusion n'est pas aussi ralentie que pour les autres chlorures, quoique $MgCl_2$ soit le sel de Mg qui montre le plus grand retard ; l'explication doit être cherchée dans ce fait que dans $MgCl_2$, plus de la moitié des ions est formée de Cl, de

(1) Loco citato.

sorte que la contre-pression des ions Cl du sang entre moins en ligne de compte.

2° Dans nos expériences, certains constituants du sang pénétrèrent dans le petit cylindre : ce fut le cas pour NaCl et Na_2CO_3 dont la présence fut démontrée directement ; il y avait donc à l'intérieur du papier parchemin, outre le sel en question, aussi des électrolytes et des non-électrolytes du sang. Or, ARRHENIUS [1] a démontré que dans la diffusion libre, la rapidité de diffusion est diminuée par l'addition de non-électrolytes et aussi d'électrolytes. D'autre part, nous trouvâmes que la diffusion à travers membrane se comporte comme la diffusion libre ; il faut donc que la diffusion du sel soit ralentie à l'intérieur de la membrane de parchemin par la présence des constituants du sang.

3° Si la dernière circonstance ralentit la diffusion dans une mesure dont nous ignorons l'importance, c'est encore plus le cas pour l'action exercée par la présence des substances colloïdes (albumine) du sang. Que les solutions d'albumine se comportent vis-à-vis des sels autrement que l'eau distillée, celà ressort déjà du fait bien connu que pour dissoudre (globulines) aussi bien que pour précipiter les albuminoïdes, il est nécessaire d'employer des quantités différentes des différents sels, quantités qui ne dépendent pas de la solubilité de ces mêmes sels dans l'eau. Ces particularités ont été étudiées par HOFMEISTER, LEWITH, HARDY et PAULI. Il est certain que la limite du pouvoir de dissolution des solutions d'albumine est différente vis-à-vis des différents sels, et n'est pas la même que celle de l'eau distillée mais on peut se demander si ces différences entrent déjà en ligne de compte avant qu'on ait atteint cette limite du pouvoir de dissolution, et dans ce sens, qu'une certaine quantité de sel introduite entre une solution d'albumine et d'eau en contact, se divise entre les deux suivant une proportion déterminée, un coefficient de partage. Si les résultats des recherches de HOFMEISTER et SPIRO sur la gélatine, de VAN BEMMELEN sur différents hydrogèles inorganiques, et de LIEBERMANN sur la lécithalbumine extraite de la muqueuse stomacale et du rein, sont également applicables aux solutions d'albumine ; dans ce cas, nous devons répondre affirmativement à cette question. S'il en est ainsi, nous devons également considérer comme probable que le sang qui se trouve à la limite du papier parchemin doit influencer dans une mesure différente par son pouvoir de dissolution, la pénétration des différents sels dans le sang, et par conséquent aussi les quantités de sel traversant la membrane par diffusion.

(1) Zeitschr. f. physikal. Chemie, 1892, X.

4° Des réactions chimiques s'opérant entre les constituants du sang et les sels diffusés, peuvent également exercer une influence sur les valeurs de la diffusion, comme Höber l'avait déjà montré.

5° Les éléments figurés du sang sont entièrement ou presqu'entièrement imperméables aux sels employés par nous, d'après les recherches de Gryns et Hedin; c'est donc comme si le volume du liquide extérieur était diminué. Rien de particulier à signaler dans nos recherches en ce qui concerne AzH_4Cl et AzH_4AzO_3 qui, d'après les mêmes auteurs, peuvent pénétrer à l'intérieur des globules rouges.

De même que les circonstances signalées au 2° et au 5° entravent la diffusion, de même elles diminuent aussi, suivant Bugarszky et Tangl, Róth et G. W. Stewart, la conductibilité électrique du sang, en comparaison d'une solution saline de même composition, mais exempte de substances organiques et d'éléments figurés.

Le retard de la diffusion est donc la résultante de l'action d'un grand nombre de facteurs d'importance variable suivant les différents sels, et montre par conséquent peu de régularité. Abstraction faite des circonstances mentionnées au 1°, nous voyons que *les chlorures alcalins éprouvent le plus grand retard, les nitrates un moindre, et les sulfates le plus petit retard; puis, que parmi les chlorures et les nitrates, les sels de magnésium sont manifestement moins retardés que les autres sels. En général, la diffusion est moins gênée pour les sels à radicaux bi-valents (Mg et SO_4) que pour les sels mono-valents de la même série de kations ou d'anions.*

Cette série d'expériences démontre que le seul fait que la diffusion s'exerce non vis-à-vis d'eau, mais vis-à-vis de sang suffit déjà pour masquer la loi d'après laquelle la diffusion dépend des constantes de diffusion.

III. — Diffusion vis-a-vis du sang a travers l'intestin de bœuf mort.

Nous donnons les résultats de cette série d'expériences dans un tableau n° III, analogue au tableau n° II. Les valeurs suivantes du pourcentage des grandeurs de diffusion montrent une différence importante avec celles de la série précédente :

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	7.8	6.1	7.8	10.6
$Az O_3$	15.4	8.7	5.5	11.2
HCO_3	18.4	—	1.1	—
SO_4	16.1	8.1	13.0	8.2

Si nous comparons ce petit tableau avec celui de la seconde série, c'est-à-dire si nous calculons combien les quantités de sel traversant la membrane intestinale vers le sang forment de pour cent des quantités qui passent à travers le papier parchemin vers le sang, nous arrivons aux chiffres suivants :

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	156	113	223	149
AzO_3	122	69	49	87
HCO_3	138	—	255	—
SO_4	100	91	97	117

Ce tableau exprime la différence que présente la membrane intestinale morte et le papier parchemin, et comme nous avons trouvé que la diffusion à travers la membrane de parchemin se comporte comme la diffusion libre (concernant le rapport des vitesses de diffusion des différents sels), nous pouvons en conclure quelle influence exerce l'intercalation d'une membrane intestinale morte sur la vitesse de diffusion des différents sels, comparée à la diffusion libre.

Le tableau montre qu'une partie des sels traversent en plus grande quantité la membrane intestinale épaisse que le papier parchemin plus mince ; il est remarquable que ce sont précisément les sels des radicaux acides qui forment les constituants importants des liquides de l'organisme, notamment les chlorures et les hydro-carbonates. Les quantités de sulfates qui traversent l'intestin présentent à peu près les mêmes valeurs que pour les expériences au papier parchemin. Quant aux azotates, ils traversent en proportions un peu moindre la membrane intestinale. HCO_3 se rapproche dans les deux cas de Cl, attendu qu'il diffuse tantôt un peu plus vite, tantôt un peu moins.

La comparaison avec les résultats de Hedin montre la concordance des chiffres des sulfates qui, dans nos expériences sont également notablement inférieurs à ceux des chlorures, tandis que les azotates qui, chez Hedin se placent à côté des chlorures, occupent chez nous la dernière place.

La série des kations ne montre pas une régularité analogue, ce qu'il faut peut-être attribuer de nouveau à ce fait que la teneur des sels fut toujours déterminée d'après le radical acide. Nous remarquerons aussi, qu'à l'inverse de Hedin, nous avons obtenu pour les sels de Az H_4 des valeurs plus faibles que pour les autres kations ; peut-être la divergence provient-elle des différences de technique expérimentale.

Nous avons donc trouvé dans cette série d'expériences que la membrane

intestinale morte, exerce une espèce de sélection vis-à-vis des sels qui la pénètrent, sélection qui rappelle les phénomènes de résorption de l'organisme vivant. La membrane intestinale est le plus facilement perméable pour les chlorures et les hydro-carbonates, substances si importantes dans l'économie animale, beaucoup moins perméable aux sulfates, et le moins pour les azotates.

La comparaison des deux premières séries d'expériences nous a présenté une autre particularité : abstraction faite des expériences exécutées avec les chlorures ou les hydro-carbonates, dans la série du papier parchemin, les solutions salines prirent au sang 0.017 n. Cl, et 0.0036 n. HCO_3 en moyenne. Dans les expériences avec la membrane intestinale, les valeurs furent dans tous les cas plus faibles, en moyenne 0.097 n. Cl et 0.0027 n. HCO_3. Ainsi, il passait moins de Cl et de HCO_3 à travers la membrane intestinale, de la surface séreuse extérieure vers la surface muqueuse intérieure, qu'à travers le papier parchemin; les valeurs d'intestin forment pour Cl 59 °/₀ et pour les hydro-carbonates 75 °/₀ des valeurs correspondantes du parchemin. Par contre, nous trouvâmes que la diffusion de tous les chlorures et hydro-carbonates étudiée dans la direction inverse, à travers la paroi intestinale, est plus intense que pour le papier parchemin. Ainsi NaCl donna une valeur de 223 °/₀, $NaHCO_3$, de 255 °/₀. Ceci semble indiquer une perméabilité différente de la paroi intestinale dans les deux directions opposées. SCHMIDT (1) obtint un résultat analogue pour la filtration dans les deux sens à travers l'intestin et la vessie. COHNHEIM, REID et HÖBER arrivèrent à des conclusions analogues en ce qui concerne la perméabilité de l'épithélium intestinal dans la résorption intestinale.

Mais comme les valeurs trouvées par nous au moyen de l'analyse chimique, étaient trop faibles pour en tirer des conclusions importantes, nous instituâmes dans cette direction, une grande série d'expériences au moyen de plusieurs solutions salines, en employant de l'eau distillée comme liquide extérieur. Toutes les expériences furent exécutées en double, en employant chaque fois deux portions adjacentes d'intestin; la surface muqueuse était tournée vers l'extérieur dans une expérience, vers l'intérieur dans une autre. De plus, nous fîmes deux autres expériences, mais en employant, non toute la paroi

(1) Poggendorf's Annalen, CI.

intestinale, mais seulement la muqueuse, empruntée à l'intestin de cheval. On la prépare facilement chez cet animal, ce qui n'est pas le cas chez le bœuf, le porc et le chien. Mais toutes ces expériences ne montrèrent aucune différence dans les deux directions.

Mentionnons encore brièvement quelques expériences sur la résorption intestinale, qui avaient pour but de vérifier si les mêmes solutions salines s'y comportent de la même façon que dans les expériences de diffusion.

Il était à prévoir que la résorption présenterait des valeurs non proportionnelles aux vitesses de la diffusion, puisque cette proportionalité était déjà entièrement masquée dans les expériences de diffusion faites au moyen de sang et de membrane intestinale. Höber [1] arriva à des résultats différents. Il affirme que la résorption intestinale des solutions salines (parmi celles-ci il ne s'en trouvaient que quelques-unes de celles que nous avons examinées) se fait proportionnellement aux vitesses de diffusion. Höber prend comme base les variations dans le volume du liquide, ce qui n'est pas correct en ce sens qu'elles ne sont pas proportionnelles à la valeur de la résorption saline, comme nous le verrons plus loin.

Nous fîmes nos expériences sur un chien porteur d'une fistule de Vella. La portion d'intestin isolée avait une longueur d'environ 30 cm., une capacité d'environ 20 cc. Les expériences commencèrent 6 semaines après l'opération. Après avoir obturé l'une des extrémités de l'intestin au moyen d'un ballon en caoutchouc mince, nous introduisions dans l'autre extrémité 15 cc. de la solution saline, au moyen d'un petit instrument analogue à la canule à tampon de Frendelenbourg. L'instrument était ensuite refermé, puis on retirait le liquide au bout d'une demi-heure; l'expérience était répétée avec la même solution au bout d'une nouvelle demi-heure. Dans le tableau suivant, les chiffres en petits caractères représentent des quantités de liquide résorbé dans chacune des expériences; les chiffres en gros caractères donnent les moyennes.

La série des anions est : Cl, HCO_3, AzO_3, SO_4, série dans laquelle cependant SO_4 précède deux fois AzO_3. La série des vitesses de transport des mêmes ions, qui est proportionnelle à la vitesse de diffusion, est : Cl, AzO_3, HCO_3, SO_4. Dans les deux cas, Cl occupe le premier rang; ceci est en

(1) Arch. f. d. ges. Physiol., 1899, LXXIV.

	K	H_4Az	Na	Mg
	8.7, 5.4, 5.3	12.7, 12.6, 13.2, 12.3	12.9, 12.6, 15, 15	3.3, 6 5
Cl	6.4	12.8	13.9	4.9
	5.5, 5.5	11.5, 11,5	7.4, 8.8	0.5, 0
AzO_3	5.5	11.5	8.1	0.3
	6.5, 6.5			
HCO_3	6.5	—	—	—
	5, 2	6 4, 4.1	9,8	8, -1.7
SO_4	3.5	5.3	8.5	3.2

contradiction avec une explication physique basée sur les vitesses de diffusion, car le plasma sanguin avec une teneur en Cl de 0.1 n., exerce vis-à-vis de la résorption des chlorures une contre-pression osmotique importante. Puis nous voyons HCO_3 placé avant AzO_3, et également SO_4 précéder deux fois AzO_3. Parmi les kations, Na occupe la première place, puis AzH_4 immédiatement après, et bien loin derrière eux, K; tandis que l'ordre des vitesses de transport est K, AzH_4, Na. La résorption de liquide n'est donc pas proportionnelle à la vitesse de diffusion, mais elle est déterminée par d'autres facteurs. La plus grande résorption liquide correspond d'un part aux chlorures et aux hydro-carbonates, d'autre part aux sels de Na, par conséquent aux sels pour lesquels la membrane intestinale morte s'est montrée le plus perméable dans nos expériences de diffusion intestinale vis-à-vis du sang. Les sulfates sont également favorisés; nous avons vu dans les expériences avec parchemin et sang, que l'influence d'inhibition de ce dernier liquide se manifeste moins vis-à-vis des sulfates.

Malheureusement l'analyse quantitative du liquide restant à la fin de l'expérience, ne fut exécutée que dans quelques cas, mais chaque fois avec l'ensemble du liquide provenant de deux expériences se succédant à court intervalle. Les valeurs trouvées ainsi pour la résorption des sels et les valeurs centésimales qu'on en tire pour la diminution de concentration sont les suivantes :

	Quantité de liquide résorbé en %	Quantité de sel résorbé en %	Perte de concentration en %
	—	—	—
NaCl	85	85	0
KCl	50	52	10
$KHCO_3$	43	54	19.5
$MgCl_2$	33	49	22.4
K_2SO_4	23	46	30

La résorption saline, abstraction faite de NaCl, est toujours plus faible que la résorption de liquide, de sorte que la plus grande perte de concentration s'observe pour le sel (K_2SO_4) pour lequel la résorption de liquide était la plus faible. Les résultats de Höber s'expliquent peut-être par la circonstance que pour les sels sur lesquels il a expérimenté, les facteurs autres que la vitesse de diffusion avaient une valeur très faible comparée à celle de cette vitesse de diffusion, ou que ces facteurs influençaient dans la même mesure les différents sels. La résorption des sels étudiés par nous ne se montra pas proportionnelle aux constantes de diffusion, mais se comporta comme les sels dans les expériences de diffusion à travers la membrane intestinale.

Résumé.

I. — La diffusion de solutions salines vis-à-vis de l'eau à travers le papier parchemin est beaucoup plus lente que la diffusion libre, mais s'exerce d'après les mêmes lois ; elle dépend également de la concentration et présente les mêmes constantes relatives de diffusion.

II. — Si nous remplaçons l'eau par du sang comme liquide extérieur, la diffusion de tous les sels est fortement ralentie, mais dans une mesure différente pour les différents sels ; le retard dans la même série d'anions ou de kations, est plus faible pour les sels à radicaux bi-valents que pour ceux à radicaux mono-valents.

III. — Si de plus nous remplaçons le papier parchemin par la membrane intestinale morte de bœuf, nous constatons une perméabilité inégale vis-à-vis des différents sels, perméabilité particulièrement élevée pour les chlorures et les hydro-carbonates.

L'influence du sang et de la membrane intestinale sur la diffusion des solutions salines résulte de la combinaison d'un grand nombre de facteurs, ce qui enlève à ces expériences la régularité qui se manifeste dans les essais exécutés au moyen de papier parchemin et d'eau.

Tableau I.

Dans ce tableau, $\varkappa_{18}$ = conductibilité électrique spécifique ; Norm = normalité ou concentration normale ; λ_{18} = conductibilité par équivalents ; $\lambda\ \infty$ = la même conductibilité pour une dilution infinie ; δ = degré de dissociation ; i = coefficient de dissociation ; (Moléc. + ion) Conc. = i × normalité ; Quant. = quantité de liquide en cc. ; Δ = abaissement du point de congélation. Pour les sels pluri-valents, à la rubrique Norm. on donne la normalité par équivalent.

TABLEAU I.

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	$\lambda\infty$	δ	i	(Molec + ion) con.	Quant.	Δ
K Cl									
Commencement	0.01539	0.140	110.2	131.2	0.840	1.840	0.258	100	0.535°
Fin	0.00980	0.087	113.0	131.2	0.861	1.861	0.162	99	0.330°
Différence . .		0.053					0.096		0.205°
H_4 Az Cl									
Commencement	0.01542	0.142	109.1	130.1	0.839	1.839	0.261	100	0.550°
Fin	0.01003	0.090	111.6	130.1	0.857	1.857	0.167	100	0.410°
Différence . .		0.052					0.094		0.140°
Na Cl									
Commencement	0.01278	0.141	90.7	110.3	0.821	1.821	0.257	100	0.525°
Fin	0.00866	0.093	93.0	110.3	0.842	1.842	0.176	103	0.420°
Différence . .		0.048					0.081		0.105°
Mg Cl_2									
Commencement	0.01710	0.214	79.4	114.9	0.691	2.382	0.255	100	0.570°
Fin	0.01366	0.167	81.6	114.9	0.710	2.420	0.202	98	0.460°
Différence . .		0.047					0.053		0.110°
K Az O_3									
Commencement	0.01447	0.142	102.0	126.1	0.808	1.808	0.257	100	0.490°
Fin	0.00960	0.091	105.4	126.1	0.835	1.835	0.167	102	—
Différence . .		0.051					0.090		
H_4 Az AzO_3									
Commencement	0.01435	0.138	104.0	125.0	0.832	1.832	0.253	100	0.550°
Fin	0.00947	0.088	107.1	125.0	0.857	1.857	0.163	99	0.350°
Différence . .		0.050					0.090		0.200°
Na AzO_3									
Commencement	0.01186	0.139	85.4	105.1	0.812	1.812	0.252	100	0.530°
Fin	0.00839	0.096	87.9	105.1	0.836	1.836	0.176	97	0.425°
Différence . .		0.043					0.076		0.105°
Mg $(Az\ O_3)_2$									
Commencement	0.01550	0.218	71.2	109.8	0.648	2.296	0.250	100	0.580°
Fin	0.01199	0.163	73.7	109.8	0.671	2.342	0.191	98	0.570°
Différence . .		0.055					0.057		0.010°
K H CO_3									
Commencement	0.01136	0.138	82.3	95.9	0.858	1.858	0.256	100	—
Fin	0.00836	0.096	87.2	95.9	0.909	1.909	0.183	98	0.490°
Différence . .		0.042					0.073		
Na H CO_3									
Commencement	0.00880	0.136	64.7	73.9	0.876	1.876	0.255	100	0.530°
Fin	0.00670	0.104	64.4	73.9	0.872	1.872	0.195	103	0.500°
Différence . .		0.032					0.060		0.030°

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	$\lambda\infty$	δ	i	(Molec + ion) conc.	Quant.	Δ
				K_2SO_4					
Commencement	0.01995	0.228	87.7	135.0	0.649	2.298	0.261	100	0.560°
Fin	0.01566	0.172	90.9	135.0	0.653	2.306	0.198	100	0.540°
Différence . .		0.056					0.063		0.020°
				$(H_4Az)_2SO_4$					
Commencement	0.01983	0.224	88.6	133.9	0.662	2.324	0.260	100	0.550°
Fin	0.01524	0.165	92.1	133.9	0.688	2.376	0.196	101	0.540°
Différence . .		0.059					0.064		0.010°
				Na_2SO_4					
Commencement	0.01643	0.236	69.7	114.1	0.610	2.220	0.262	100	0.580°
Fin	0.01279	0.175	73.2	114.1	0.642	2.283	0.200	96	0.555°
Différence . .		0.061					0.062		0.025°
				$Mg SO_4$					
Commencement	0.01481	0.388	38.2	118.7	0.322	1.322	0.256	100	—
Fin	0.01295	0.326	39.8	118.7	0.335	1.335	0.218	100	0.550°
Différence . .		0.062					0.038		

TABLEAU II.

Les tableaux II et III donnent, outre les valeurs du tableau I, trois autres valeurs, notamment la teneur en Cl (= Cl norm.) et en CO_3 (= CO_3 équ. n.) du liquide restant, ce dernier en normalité d'équivalent. Outre la conductibilité déterminée pour le liquide restant, ($\varkappa_{18}$) nous donnons aussi la conductibilité qui correspond à la normalité du sel déterminée chimiquement (ou calculée pour les nitrates); la dernière valeur se trouve placée sous celle de la conductibilité du début. Les rubriques λ_{18} et $\lambda\infty$ du liquide final ne se rapportent évidemment qu'au sel correspondant.

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	$\lambda\infty$	δ	i	(Mol. + ion) conc	$\varkappa'_{18}$	Cl n.	CO_3 équ. n.	Quant.	Δ
						K Cl						
Commencem'	0.01539	0.140	110.2	131.2	0.840	1.840	0.258	—	—	—	100	0.535°
Fin. . . .	0.01470	0.133	110.5	131.2	0.842	1.842	0.245	0.01466	—	0.001	97	0.535°
Différence .		0.007					0.013					0.000°
						H_4 Az Cl						
Commencem'	0.01542	0.142	108.9	130.1	0.835	1.835	0.261	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01464	0.134	109.3	130.1	0.840	1.840	0.247	0.01472	—	0.002	95	0.535°
Différence .		0.008					0.014					— 0.015°
						Na Cl						
Commencem'	0.01278	0.141	90.7	110.3	0.821	1.821	0.257	—	—	—	100	0.525°
Fin. . . .	0.01254	0.136	90.9	110.3	0.823	1.823	0.248	0.01261	—	0.002	96	0.550°
Différence .		0.005					0.009					+ 0.025°

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	λ_∞	δ	i	(Mol. + Ion) conc.	$\varkappa'_{18}$	Cl n.	CO^3 équ. n.	Quant.	Δ
						$Mg\,Cl_2$						
Commencemt	0.01710	0.214	79.4	114.9	0.691	2.382	0.255	—	—	—	100	0.570°
Fin. . . .	0.01586	0.198	80.1	114.9	0.697	2.394	0.237	0.01703	—	0.006	97	0.660°
Différence .		0.016					0.018					+ 0.090°
						$K\,Az\,O_3$						
Commencemt	0.01428	0.140	102.1	126.1	0.810	1.810	0.254	—	—	—	100	0.490°
Fin. . . .	0.01236	0.120	103.2	126.1	0.818	1.818	0.218	0.01383	0.015	0.006	95	0.500°
Différence .		0.020					0.036	corrig.	0.034 (1)			+ 0.010°
						$H_4\,Az\,AzO_3$						
Commencemt	0.01435	0.138	104.0	125.0	0.832	1.832	0.253	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01256	0.119	105.1	125.0	0.840	1.840	0.219	0.01356	0.010	0.004	97	0.545°
Différence .		0.019					0.034					— 0.005°
						$Na\,Az\,O_3$						
Commencemt	0.01186	0.138	85.4	105.1	0.812	1.812	0.250	—	—	—	100	0.530°
Fin. . . .	0.01044	0.121	86.3	105.1	0.820	1.820	0.220	0.01178	0.016	0.003	95	0.580°
Différence .		0.017					0.030					+ 0.050°
						$Mg\,(Az\,O_3)_2$						
Commencemt	0.01550	0.218	71.2	109.8	0.652	2.291	0.250	—	—	—	100	0.580°
Fin. . . .	0.01355	0.187	72.5	109.8	0.660	2.320	0.217	0.01508	0.017	0.005	97	0.555°
Différence .		0.031					0.033					— 0.025°
						$K\,H\,CO_3$						
Commencemt	0.01136	0.138	82.3	95.9	0.858	1.858	0.256	—	—	—	100	—
Fin. . . .	0.00994	0.118	84.2	95.9	0.878	1.878	0.222	0.01185	0.022	—	95	0.565°
Différence .		0.020										
						$Na\,H\,CO_3$						
Commencemt	0.00880	0.136	64.7	73.9	0.876	1.876	0.255	—	—	—	100	0.530°
Fin. . . .	0.00840	0.130	64.6	73.9	0.874	1.874	0.244	0.0992	0.015	—	97	0.520°
Différence .		0.006					0.011					— 0.010°
						$K_2\,SO_4$						
Commencemt	0.01992	0.227	87.7	135.0	0.649	2.298	0.261	—	—	—	100	0.560°
Fin. . . .	0.01690	0.188	89.7	135.0	0.664	2.328	0.219	0.01879	0.019	0.005	98	0.580°
Différence .		0.039					0.042					0.020°
						$(H_4\,Az)_2\,SO_4$						
Commencemt	0.01979	0.223	88.7	133.9	0.662	2.324	0.259	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01786	0.199	89.8	133.9	0.671	2.341	0.233	0.01907	0.010	0.002	98	0.570°
Différence .		0.024					0.026					+ 0.020°
						$Na_2\,SO_4$						
Commencemt	0.01643	0.236	69.7	114.1	0.610	2.220	0.262	—	—	—	100	0.580°
Fin. . . .	0.01501	0.202	71.0	114.1	0.622	2.244	0.227	0.01642	0.020	0.005	98	0.610°
Différence .		0.034					0.035					∓ .0030°
						$Mg\,SO_4$						
Commencemt	0.01481	0.388	38.2	118.7	0.322	1.322	0.256	—	—	—	100	—
Fin. . . .	0.01396	0.359	38.9	118.7	0.328	1.328	0.238	0.01533	0.021	0.004	98	0.555°
Différence .		0.029					0.018					

(1) L expérience dura 5 heures 20 minutes.

TABLEAU III.

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	$\lambda\infty$	δ	i	(Mol. + ion) conc.	$\varkappa'_{18}$	Cl n.	CO_3 équ. n.	Quant.	Δ
K Cl												
Commencem'	0.01539	0.140	110.2	131.2	0.840	1.840	0.258	—	—	—	100	0.535°
Fin. . . .	0.01427	0.129	110.7	131.2	0.842	1.842	0.238	0.01430	—	0.002	97	0.595°
Différence .		0.011					0.020					+ 0.060°
H_4 Az Cl												
Commencem'	0.01542	0.142	108.9	130.1	0.835	1.835	0.261	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01454	0.133	109.3	130.1	0.840	1.840	0.245	0.01484	—	0.002	96	0.600°
Différence .		0.009					0.016					+ 0.050°
Na Cl												
Commencem'	0.01278	0.141	90.7	110.3	0.821	1.821	0.257	—	—	—	100	0.525°
Fin. . . .	0.01186	0.130	91.2	110.3	0.827	1.827	0.237	0.01202	—	0.002	97	0.570°
Différence .		0.011					0.020					+ 0.045°
Mg Cl_2												
Commencem'	0.01710	0.214	79.4	114.9	0.691	2.382	0.255	—	—	—	100	0.570°
Fin. . . .	0.01530	0.190	80.5	114.9	0.700	2.400	0.228	0.01625	—	0.004	99	0.600°
Différence .		0.024					0.027					+ 0.030°
K Az O_3												
Commencem'	0.01425	0.140	102.1	126.1	0.810	1.810	0.254	—	—	—	100	0.490°
Fin. . . .	0.01213	0.117	103.4	126.1	0.818	1.818	0.213	0.01261	0.003	0.003	100	0.580°
Différence .		0.023					0.041					+ 0.090°
H_4 Az Az O_3												
Commencem'	0.01435	0.138	104,0	125.0	0.832	1.832	0.253	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01320	0.126	104.7	125.0	0.837	1.837	0.231	0.01378	0.005	0.003	97	0.580°
Différence .		0.012					0.022					+ 0.030°
Na Az O_3												
Commencem'	0.01187	0.139	85.4	105.1	0.812	1.812	0.252	—	—	—	100	0.530°
Fin. . . .	0.01122	0.131	85.9	105.1	0.817	1.817	0.238	0.01201	0.008	0.003	96	0.530°
Différence .		0.008					0.014					0.000°
Mg (Az O_3)$_2$												
Commencem'	0.01552	0.218	71.2	109.8	0.648	2.296	0.250	—	—	—	100	0.580°
Fin. . . .	0.01379	0.190	72.4	109.8	0.660	2.320	0.220	0.01506	0.015	0.003	99	0.575°
Différence .		0.028					0.030					— 0.005°
K H CO_3												
Commencem'	0.01136	0.138	82.3	95.9	0.858	1.858	0.256	—	—	—	100	—
Fin. . . .	0.00943	0.111	84.8	95.9	0.884	1.884	0.209	0.01078	0.009	—	100	0.570°
Différence .		0.027					0.047					
Na H CO_3												
Commencem'	0.00880	0.136	64.7	73.9	0.876	1.876	0.255	—	—	—	100	0.530°
Fin. . . .	0.00780	0.121	64.5	73.9	0.872	1.872	0.227	0.00912	0.012	—	99	0.625°
Différence .		0.015					0.028					+ 0.095°

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	$\lambda\infty$	δ	i	(Mol. + ion) conc.	$\varkappa'_{18}$	Cl. n.	CO_3 équ. n.	Quant.	Δ
						K_2SO_4						
Commencem^t	0,01995	0.228	87.7	135.0	0.649	2.298	0.261	—	—	—	100	0.560°
Fin. . . .	0.01687	0.188	89.7	135.0	0.664	2.328	0.219	0.01878	0.011	0.003	99	0.575°
Différence .		0.048					0.042					+ 0.015°
						$(H_4Az)_2SO_4$						
Commencem^t	0.01979	0.223	88.7	133.9	0.662	2.324	0.259	—	—	—	100	0.550°
Fin. . . .	0.01825	0.204	89.5	133.9	0.668	2.336	0.238	0.01790	0.007	0.001	99	0.690°
Différence .		0.019					0.021					+ 0.140°
						Na_2SO_4						
Commencem^t	0.01643	0.236	69.7	114.1	0.610	2.220	0.262	—	—	—	100	0.580°
Fin. . . .	0.01364	0.199	72.2	114.1	0.633	2.266	0.228	0.01541	0.012	0.004	98	0.655°
Différence .		0.037					0.034					+ 0.075°
						$MgSO_4$						
Commencem^t	0.01481	0.387	38.2	118,7	0.322	1.322	0.256	—	—	—	100	—
Fin. . . .	0.01380	0.353	39.1	118.7	0.330	1.330	0.235	0.01480	0.015	0.003	99	0.570°
Différence .		0.034					0.021					

[612 887] [Q 5846 7710]

CONTRIBUTIONS A L'ÉTUDE DE LA RÉSORPTION.

SECONDE COMMUNICATION.

Sur la résorption dans la cavité abdominale,

PAR KORNÉL DE KÖRÖSY et GÉZA DE LOBMAYER.

(*Institut de Physiologie. Université de Budapest*).

Nous avons voulu, parallèlement aux expériences de diffusion de RÓTH-SCHULZ et KÖRÖSY, étudier la résorption des mêmes solutions salines dans la cavité abdominale. La résorption dans les cavités séreuses a fait l'objet d'un grand nombre de publications dans ces dernières années. Ces travaux ont établi les changements de quantité et de composition des liquides introduits dans les cavités séreuses ; puis deux autres problèmes ont été particulièrement étudiés, à savoir : si les phénomènes de résorption peuvent trouver leur explication dans les données physico-chimiques pures, et si la résorption des liquides s'opère par la voie sanguine ou par celle des lymphatiques. Outre leur importance au point de vue de la théorie de la résorption, ces questions présentent un intérêt spécial en ce sens que les cavités pleurales et péritonéales peuvent être considérées comme analogues aux fentes et lacunes des tissus, et que la résorption des cavités séreuses peut être invoquée comme un facteur intéressant dans les explications qui s'appliquent à la formation de la lymphe.

D'après LEATHES et STARLING (1), COHNSTEIN (2) et RÓTH (3), on peut expliquer par la différence de pression osmotique, non seulement la résorption des solutions moins concentrées que le sang, mais également celle de solutions isotoniques par rapport au sang, et cela parce que la paroi capillaire étant presque imperméable à l'albumine du sang, la pression osmotique partielle appartenant à l'albumine ne peut s'équilibrer complètement que lorsque le liquide exempt d'albumine introduit dans la cavité séreuse, est aspiré pour ainsi dire à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Ceci ne nous explique pas le seul fait que le sérum du sang de l'animal lui-même peut également être résorbé, lentement il est vrai.

En ce qui concerne les voies de la résorption, STARLING et TUBBY (4), ORLOW (5), HAMBURGER (6), COHNSTEIN (7) et RÓTH (8) la considèrent comme sanguine. Quant

(1) Journal of physiology, 1895, XVIII.
(2) Centralblatt f. Physiologie, 1895.
(3) RÓTH-SCHULZ, l'un des auteurs du travail précédent. Arch. f. Physiol., 1899.
(4) Journal of Physiol. 1894, XVI.
(5) Archiv. f. d. ges. Physiol. 1895, LIX.
(6) Archiv. f. Physiol. 1895.
(7) LUBARSCH-OSTERTAG. Ergebn. d. allg. Pathol. 1896, III Jahrg.
(8) Archiv. f. Physiol. 1899.

aux résultats contradictoires auxquels ADLER et MELTZER (1) sont arrivés, ils sont attribués par MENDEL (2) à des erreurs expérimentales. La résorption du sérum sanguin dans la cavité abdominale qui ne peut être rapportée à une différence de pression osmotique avec le sang, est expliquée par la plupart des auteurs en admettant qu'elle s'opère par les voies lymphatiques.

La pression osmotique des substances dissoutes est généralement considérée comme le facteur prépondérant dans la résorption de la cavité abdominale; mais les travaux cités ne nous renseignent pas sur les modifications que les circonstances extérieures impriment à l'exercice de l'osmose. Le travail précédent de RÖTH-SCHULZ et KÖRÖSY a montré les modifications importantes qu'éprouve l'action de la pression osmotique par la présence du sang et par la qualité de la membrane. Nous nous demandâmes si les mêmes influences se manifesteraient dans la résorption péritonéale de différentes solutions salines.

Nous nous en tînmes au procédé expérimental utilisé par HAMBURGER (3) et RÖTH (4), et opérâmes de la façon suivante : nous employâmes des lapins de poids égaux (environ 2 kg.), narcotisés par l'éther. Après avoir coupé les poils sur une petite surface, à une distance de trois travers de doigt du *Processus xyphoideus*, nous faisions suivant la ligne blanche une incision longue de 5 cm. environ qui nous servait à introduire le petit instrument décrit par HAMBURGER, et suturions la paroi abdominale, tandis qu'un aide soulevait l'instrument afin d'empêcher l'étranglement de l'intestin. Le péritoine et la musculature furent suturés profondément; la peau fut réunie plus superficiellement; puis la paroi abdominale fut serrée au moyen de la vis de l'instrument. Une burette reliée à l'instrument servait à introduire dans la cavité abdominale la solution saline chauffée à + 40°, à raison de 5 c.c. par 100 gr de poids d'animal. Au bout d'une demi-heure, on recueillait autant que possible tout le liquide à travers l'instrument. Dans le cas où l'animal devait servir à une seconde expérience, on lavait la cavité au moyen de 20 c.c. d'une solution physiologique, afin de déterminer la quantité de solution saline qui était restée dans l'abdomen. L'animal était laissé au repos pendant au moins 1-1 ½ heures avant le début de la seconde expérience. A la fin de la seconde expérience, ainsi que dans le cas où l'animal ne devait servir qu'à une expérience, nous tuions rapidement l'animal, et après avoir incisé la paroi abdominale, nous recueillions le liquide resté dans l'abdomen, en ayant soin de ne pas le mélanger avec le liquide recueilli par l'instrument, la

(1) Journ. of exper. med. 1896, I.
(2) Amer. Journ. of Physiol. 1899, II.
(3) Arch. f. Physiol. 1896, 302.
(4) Ib. 1899.



deuxième portion contenant toujours un peu de sang. Le même lapin ne servit jamais à plus de deux expériences.

On ne tint pas compte des expériences dans lesquelles des anses intestinales furent prises entre l'instrument et la paroi abdominale, ou de celles où les petits trous de l'instrument étaient bouchés par des portions de l'épiploon, ainsi que des expériences dans lesquelles l'autopsie avait montré que la paroi abdominale était mouillée dans le voisinage de l'instrument, par suite d'une clôture insuffisante de ce dernier. Pour ne rien omettre, nous dirons qu'au début l'instrument était fixé, non sur la ligne médiane, mais latéralement.

Les lapins supportaient bien l'opération et se remettaient en peu d'instants. Cependant, une grande partie des sels, spécialement les sulfates et les sels magnésiens paraissaient avoir été résorbés à dose toxique, car vers la fin de l'expérience, les animaux montraient souvent de la faiblesse, ou des convulsions toniques-cloniques. Beaucoup d'expériences furent perdues, l'animal étant mort avant la fin ; ceci arriva si fréquemment pour les injections de $SO_4\,(AzH_4)_2$, que nous acceptâmes une expérience qui avait été interrompue par la mort de l'animal au bout de 26 minutes. Nous laissâmes encore le liquide dans la cavité abdominale pendant 4 minutes, de manière à parfaire la durée de 30 minutes. Nous savons par les expériences de HAMBURGER que le péritoine d'un animal que l'on vient de sacrifier est le siège d'une résorption presque aussi active que pendant la vie. A l'autopsie, nous ne trouvâmes jamais aucune lésion du péritoine.

Nous renonçâmes à la ligature du canal thoracique dans nos expériences qui ne duraient que 30 minutes, attendu qu'HAMBURGER a montré que cette opération diminue à peine la résorption. Cette ligature n'empêche même pas la résorption par la voie lymphatique (niée d'ailleurs par la plupart des auteurs), car les constituants de la lymphe peuvent pénétrer dans le sang par diffusion pendant le trajet que ce liquide parcourt depuis les lymphatiques du péritoine jusqu'au canal thoracique.

Le liquide recueilli à la fin des expériences servit à faire les mêmes déterminations que dans les expériences de diffusion de RÓTH-SCHULZ et KÖRÖSY. Les résultats furent calculés de la même façon. La quantité du liquide restant que l'instrument n'avait pu évacuer au dehors fut déterminée par la méthode de BRANDL (1) et RÓTH (2). Cette détermination se fit dans les

(1) Zeits. f. Biol. 1892, N. F. 11.

(2) Loc. cit.



expériences avec les chlorures, les hydrocarbonates et les sulfates, d'après la teneur en Cl, HCO_3 ou SO_4 du liquide de lavage. Soit, par exemple, Ac_1 la teneur en chlore du liquide recueilli directement; Ac_2, celle du liquide de lavage; 20 c.c. la quantité de ce liquide de lavage et R, la quantité cherchée du liquide résiduel, on a :

$$(20 + R)Ac_2 = RAc_1, \text{ d'où } R = \frac{20Ac_2}{Ac_1 - Ac_2}.$$

Dans les expériences avec les nitrates, on dut utiliser la teneur en Cl pour ce calcul, car on ne pouvait déterminer directement AzO_3 ; dans ce cas, les résultats sont moins exacts, mais la valeur de la quantité de liquide ne présentait qu'une importance secondaire dans nos expériences. De même, la teneur en AzO_3 devait être calculée d'après la conductibilité d'une façon analogue, comme dans les expériences de diffusion dont il a été question, c'est-à-dire que l'on soustrayait de la conductibilité finale trouvée les 52 % (moyenne tirée des autres expériences) de la conductibilité qui correspondait à la teneur en NaCl et Na_2CO_3, et qu'on obtenait ainsi la conductibilité correspondant à AzO_3.

Un tableau placé à la fin de notre travail donne les résultats numériques de ces expériences. On en a tiré les valeurs suivantes (en partie moyennes de plusieurs expériences) qui indiquent de combien de pour cent la concentration (des molécules + ions) originelle a diminué au cours de l'expérience.

	K	H_4Az	Na	Mg
Cl	17.0	7.8	2.0 (1)	25.3 (2)
AzO_3	25.7	19.8	26.6	28.4
HCO_3	15.3 (3)	—	20.6	—
SO_4	33.2 (4)	32.7	16.9 (5)	28.8

En ce qui concerne la série des anions, nous trouvons partout, abstraction faite des sels de Na, la succession de SO_4, AzO_3, Cl ; HCO_3 se place à côté de Cl, tantôt avant, tantôt après. Nous ne pouvons comparer directement ces valeurs numériques avec celles de la dernière série des expériences de diffu-

(1) Moyenne entre - 3.6 et 7.5.
(2) Moyenne entre 25.5 et 25.1.
(3) Moyenne entre 11.1 et 19.5.
(4) Moyenne entre 41.8, 24.2 et 33.7.
(5) Moyenne entre 23.5 et 10.3.

sion avec membrane intestinale morte et sang, attendu que les conditions expérimentales sont entièrement différentes. Les valeurs de la résorption péritonéale dépassèrent presque sans exception celles de la diffusion avec membrane intestinale, quoique la durée des premières expériences fut dix fois plus faible. Cela provient de ce que la surface du péritoine est bien plus grande que celle de la membrane intestinale employée, et que le liquide dans le cas du péritoine avait à traverser une épaisseur de tissus (péritoine + paroi capillaire) beaucoup plus faible. Enfin, la température de 40° (de l'animal en expérience) devait également accélérer (de 50 % environ) la rapidité de la diffusion.

La valeur peu élevée de la résorption des chlorures et des hydro-carbonates s'explique par la concentration élevée que ces ions présentent dans le sang. NaCl, sel dont les deux ions existent à la plus forte concentration relative dans le sang, présente aussi la plus faible résorption ; dans l'une des expériences avec NaCl, on constata même une augmentation de la concentration. Róth-Schulz et Körösy trouvèrent la même chose dans leurs expériences de diffusion vis-à-vis du sang à travers le parchemin ; et quoique les chlorures et les hydro-carbonates traversèrent plus facilement l'intestin mort que le parchemin, la comparaison des valeurs de la série sang-intestin entre elles montra que les chlorures, pris d'une façon absolue, diffusent avec le plus de lenteur aussi vers le sang à travers l'intestin. Les grandes valeurs de résorption des sels de Mg et des sulfates sont également en accord complet avec les expériences de diffusion. Ce sont les mêmes sels qui diffusent le plus rapidement tant à travers le parchemin qu'à travers la membrane intestinale vers le sang. Il est remarquable que les sels de Na, autres que NaCl, ne fournirent pas de valeur relativement plus faible, quoique $\overset{+}{Na}$, soit à l'état de concentration notable dans le sang. La raison en a été donnée à propos des expériences de diffusion : comme la teneur en sel était déterminée d'après le dosage du radical acide, nous n'avions pas de données sur les changements de concentration des ions métalliques.

Les variations dans les quantités de liquide retrouvé à la fin des expériences, ne montrèrent aucune régularité, ce qui dépend sans doute des changements de la pression abdominale, variable d'une expérience à l'autre. Si au lieu de calculer la diminution relative de la concentation, nous avions comparé la perte des sels à la teneur saline primitive, nous aurions presque toujours obtenu des valeurs plus élevées, car on n'observa qu'un petit nombre



de fois une augmentation de la quantité de liquide. Dans ce cas, les rapports des différentes valeurs entre elles seraient restés à peu près les mêmes que dans notre tableau.

Nos expériences montrèrent donc une concordance générale, sinon tout à fait régulière, avec les résultats des expériences de diffusion vis-à-vis du sang. Cette concordance démontre que la résorption des sels dans la cavité abdominale dépend de facteurs physiques; parmi ces facteurs on n'a jusqu'à présent tenu un compte suffisant que de la pression osmotique de la solution et de la rapidité de diffusion du sel. Nous pouvons résumer de la façon suivante les explications physiques données par les différents auteurs pour la résorption péritonéale (en dehors de la pression osmotique).

D'après HAMBURGER (1), la pression intra-abdominale (mesurée par lui) soumet le liquide introduit dans l'abdomen à une certaine pression de filtration, dont il établit l'influence sur la rapidité de la résorption par de nombreuses expériences. HAMBURGER (2) démontra aussi sur un modèle schématique que si des deux liquides entre lesquels s'exerce l'échange osmotique, l'un est animé d'une vitesse d'écoulement plus faible que l'autre, le premier aura une tendance d'autant plus forte à être absorbé par le second, que la différence de vitesse des deux liquides est plus forte. Il part de là pour attribuer à la vitesse de circulation du sang une certaine influence sur la résorption péritonéale. Cependant, ce n'est pas à ces forces, mais à l'imbibition qu'HAMBURGER fait jouer le rôle principal. Avec FICK, il distingue deux formes d'imbibition, la *moléculaire* et la *capillaire.* Il décrit (mais sans en donner la démonstration) la façon dont ces deux espèces d'imbibitions se combinent pour faire passer le liquide à travers le péritoine, les fentes interstitielles des tissus et la paroi capillaire jusque dans le torrent circulatoire. Cependant, la notion de l'imbibition manque de précision : elle est ordinairement passée sous silence dans les ouvrages de physique. HAMBURGER démontre son existence par le fait que des fragments de tendon de cheval placés dans différentes solutions, en absorbent des quantités déterminées ; mais ce phénomène peut également s'expliquer d'après ce que nous avons dit plus haut (3) des échanges osmotiques entre solutions contenant plusieurs sels. Sous le nom d'*imbibition capillaire*, nous

(1) Arch. f. Physiol. 1896, 302 et 428.

(2) Arch. f. Physiol. 1896, 361.

(3) P. 484, à l'occasion de la théorie de STARLING.

devons peut-être entendre les échanges qui s'opèrent à travers les petits orifices de la cloison membraneuse, et qui dépendent donc des différences de pression osmotique. La dénomination d'*imbibition moléculaire* rappelle les phénomènes que VAN BEMMELEN a récemment étudiés à propos de la constitution des corps colloïdes. Dans tous les cas, nous ne considérons pas la notion peu claire de l'imbibition comme propre à expliquer le phénomène de la résorption.

On peut dire la même chose de l'*affinité mécanique*, par laquelle FRIEDENTHAL (1) veut expliquer la résorption. FRIEDENTHAL n'en donne point une définition précise, et OSTWALD auquel il renvoie, n'emploit cette expression dans son traité que d'une façon incidente. Nous admettons avec HÖBER (2) qu'il s'agit ici d'une combinaison de pression osmotique et de solubilité.

Toutes ces explications avaient pour base des forces purement physiques, plus ou moins connues. Par contre, ORLOW et COHNHEIM admettent, outre des forces physiques, certaines forces physiologiques ou vitales. Ils entendent sous ce nom, non des influences mystiques, mais des phénomènes encore inconnus dépendant des échanges nutritifs des cellules.

D'après HEIDENHAIN, (3) dans la résorption à la surface de l'intestin grêle, l'eau et les substances dissoutes sont absorbées selon leur concentration par une force physiologique. ORLOW (4) appliqua la même explication à la résorption péritonéale. COHNHEIM développa de même son idée à propos de la résorption intestinale et l'appliqua ensuite à celle du péritoine. Le facteur vital consiste pour lui dans la propriété que possède l'épithélium intestinal d'empêcher le courant de diffusion dirigé du sang vers la lumière de l'intestin. On peut se demander s'il est permis d'avoir recours à des forces spéciales inconnues, pour expliquer les résultats d'expériences, pour lesquels nous ne connaissons pas encore suffisamment l'action de la pression osmotique et de la filtration.

Nos expériences montrent que les facteurs purement physiques qui interviennent dans la résorption n'ont pas été jusqu'à présent suffisamment étudiés et appréciés. La pression osmotique et les constantes de diffusion des

(1) Arch. f. Physiol. 1900.
(2) Arch. f d. ges. Physiol. 1901, LXXXVI.
(3) Arch. f. d. ges. Physiol. 1894, LVI.
(4) Arch. f. d. ges. Physiol. 1895, LIX.
(5) Zeitschr. f. Biol. 1899. N. F. XIX.

solutions salines ne suffisent pas pour donner une explication complète des phénomènes de la résorption. Comme la pression osmotique avait la même valeur pour nos différentes solutions, nous aurions pu nous attendre à voir la résorption de ces solutions s'effectuer proportionnellement aux constantes de diffusion des différents sels. Les choses ne se passent pas d'une façon aussi simple. La comparaison avec les expériences de diffusion vis-à-vis du sang de Róth-Schulz et Körösy, nous a montré *qu'il fallait également tenir compte, dans la résorption péritonéale de la composition chimique du sang et des autres facteurs qui y ont été énumérés.*

Tableau.

Pour la signification des rubriques, voir le travail précédent de Róth-Schulz et Körösy.

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	λ_∞	δ	i	(Mol. + Ion) conc.	$\varkappa'_{18}$	Cl. n.	CO^3 équ. n.	Quant.	Δ
						K Cl						
Commencemt	0.01543	0.140	11.02	131.2	0.840	1.840	0.258	---	---	---	100.0	0.530°
Fin. . . .	0.01290	0.116	111.2	131.2	0.848	1.848	0.214	0.01111	---	0.007	83.7	0.430°
Différence .		0.024					0.044				16.3	—0.106°
						H_4 Az Cl						
Commencemt	0.01530	0.140	109.1	130.1	0.838	1.838	0.258	---	---	---	80.0	0.550°
Fin. . . .	0.01413	0.129	109.5	130.1	0.842	1.842	0.238	00.1311	---	0.006	63.2	0.555°
Différence .		0.011					0.020				16.8	+0.005°
						Na Cl						
Commencemt	0.01274	0.140	90.8	110.3	0.823	1.823	0.255	---	---	---	112.5	0.525°
Fin. . . .	0.01313	0.145	90.6	110.3	0.822	1.822	0.264	0.01341	---	0.013	92.7	0.575°
Différence .		-0.005					-0.009				19.8	+0.050°
						Na Cl						
Commencemt	0.01274	0.140	90.8	110.3	0.823	1.823	0.255	---	---	---	80.0	0.525°
Fin. . . .	0.01177	0.129	91.3	110.3	0.826	1.826	0.236	0.01202	---	0.007	70.1	0.565°
Différence .		0.011					0.019				9.9	+0.040°
						Mg Cl_2						
Commencemt	0.01780	0.225	79.0	114.9	0.687	2.374	0.267	---	---	---	120.0	0.580°
Fin. . . .	0.01331	0.164	81.8	114.9	0.712	2.424	0.199	0.01469	---	0.109	100.0	0.670°
Différence .		0.061					0.068				20.0	+0.090°
						Mg Cl_2						
Commencemt	0.01710	0.214	79.4	114.9	0.691	2.382	0.255	---	---	---	90.0	0.570°
Fin. . . .	0.01290	0.157	82.2	114.9	0.715	2.430	0.191	0.01456	---	0.010	75.5	0.650°
Différence .		0.057					0.064				14.5	+0.080°

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	λ_∞	δ	i	(Mol. + Ion) conc.	$\varkappa'_{18}$	Cl. n.	CO^3 équ. n.	Quant.	Δ
						$K\,AzO_3$						
Commencem'	0.01425	0.140	102.1	126.1	0.809	1.809	0.253	—	—	—	100.0	0.500°
Fin. . . .	0.01074	0.103	104.2	126.1	0.825	1.825	0.188	0.01311	0.034	0.013	102.6	0.565°
Différence .		0.037					0.065				— 2.6	+ 0.065°
						$H_4\,Az\,Az\,O_3$						
Commencem'	0.01435	0.138	104.0	125.0	0.832	1.832	0.253	—	—	—	120.0	0.550°
Fin. . . .	0.01165	0.110	105.6	125.0	0.845	1.845	0.203	0.10296	0.020	0.005	83.3	—
Différence .		0.028					0.050				36.7	
						$Na\,Az\,O_3$						
Commencem'	0.01184	0.139	85.4	105.1	0.812	1.812	0.252	—	—	—	100	0.530°
Fin. . .	0.00881	0.101	87.4	105.1	0.831	1.831	0.185	0.01176	0.048	0.012	—	0.550°
Différence .		0.038					0.067					+ 0.030°
						$Mg\,(Az\,O_3)_2$						
Commencem'	0.01552	0.218	71.2	109.8	0.648	2.296	0.250	—	—	—	107.5	0.580°
Fin. . . .	0.01125	0.152	74.1	109.8	0.675	2.350	0.179	0.01408	0.039	0.018	65.0	0.600°
Différence .		0.066					0.071				42.5	+ 0.020°
						$K\,H\,CO_3$						
Commencem'	0.01108	0.135	82.1	95.9	0.857	1.857	0.251	—	—	—	100.0	—
Fin. . . .	0.01000	0.119	84.0	95.9	0.877	1.877	0.223	0.01262	0.028	—	83.9	0.545°
Différence .		0.016					0.028				16.1	
						$Na\,HC\,O_3$						
Commencem'	0.00869	0.139	64.8	73.9	0.877	1.877	0.252	—	—	—	100.0	0.530°
Fin. . . .	0.00689	0.107	64.4	73.9	0.871	1.871	0.200	0.01083	0.039	—	73.8	0.570°
Différence .		0.027					0.052				26.2	+ 0.040°
						$K_2\,SO_4$						
Commencem'	0.01984	0.226	87.8	135.0	0.650	2.300	0.260	—	—	—	112.5	0.550°
Fin. . . .	0.01185	0.126	94.1	135.0	0.697	2.394	0.151	0.01532	0.045	0.010	102.2	0.560°
Différence .		0.100					0.109				10.3	+ 0.010°
						$K_2\,SO_4$						
Commencem'	0.01984	0.226	87.8	135.0	0.650	2.300	0.260	—	—	—	100.0	0.550°
Fin. . . .	0.01531	0.168	91.1	135.0	0.675	2.350	0.197	0.01545	0.033	0.012	98.4	0.555°
Différence .		0.058					0.063				1.6	+ 0.005°
						$K_2\,SO_4$						
Commencem'	0.01992	0.227	87.7	135.0	0.649	2.298	0.261	—	—	—	112.5	0.560°
Fin. . . .	0.01353	0.146	92.7	135.0	0.686	2.372	0.173	0.01637	0.034	0.0	102.0	—
Différence .		0.081					0.088				10.5	
						$(H_4\,Az)_2\,SO_4$						
Commencem'	0.01983	2.224	88.6	133.9	0.662	2.324	0.260	—	—	—	112.5	0.550°
Fin. . . .	0.01365	0.146	93.5	133.9	0.698	2.396	0.175	0.01679	0.038	0.003	82.0	—
Différence .		0.078					0.085				30.5	

	$\varkappa_{18}$	Norm.	λ_{18}	λ_{∞}	δ	i	(Mol. + ion) conc.	$\varkappa_{18}$	Cl. n.	CO_3 équ. n.	Quant.	Δ
						Na_2SO_4						
Commencemt	0.01635	0.234	69.8	114.1	0.612	2.224	0.260	---	--	---	100.0	0.575°
Fin. . . .	0.01274	0.174	73.2	114.1	0.641	2.282	0.199	0.01496	0.034	0.006	84.6	0.560°
Différence .		0.060					0.061				15.4	—0.015°
						Na_2SO_4						
Commencemt	0.01643	0.236	69.7	114.1	0.610	2.220	0.262	---	---	—	112.5	0.580°
Fin. . . .	0.01488	0.210	70.9	114.1	0.621	2.242	0.235	0.01511	0.010	0.009	86.4	—
Différence .		0.026					0.027				26.1	
						$MgSO_4$						
Commencemt	0.01485	0.389	38.2	118.7	0.322	1.322	0.257	---	---	---	100.0	—
Fin. . . .	0.01125	0.272	41.4	118.7	0.349	1.349	0.183	0.01573	0.040	0.010	93.3	0.580°
Différence .		0.097					0.074					

[612 115.3] [Q 5010 5090]

RÉACTION DU CHIEN A L'INJECTION INTRA-VEINEUSE DES ALBUMINOIDES ISOLÉS DE SON SÉRUM,

PAR P. NOLF

(*Institut de Physiologie, Liège.*)

On sait par les recherches d'un grand nombre de physiologistes que les réactions si curieuses du chien à l'injection intra-veineuse rapide de la propeptone ne sont pas caractéristiques de cette substance. Elles peuvent être obtenues, après l'administration par la même voie, d'un grand nombre de produits, parmi lesquels on peut citer les extraits d'organes (d'invertébrés et de vertébrés), les venins, les toxines végétales et microbiennes, certains alcaloïdes, le lait, etc...

Il est probable que cette liste déjà longue s'accroîtra encore ultérieurement de nombreux termes.

Il existe d'une substance à l'autre de grandes différences d'activité. Certaines agissent à dose très faible, tandis qu'il est nécessaire d'employer des quantités considérables d'autres pour obtenir le même résultat. Mais un facteur plus essentiel que la dose pour la réussite de l'expérience, c'est la vitesse d'administration.

On peut diminuer considérablement la quantité de substance injectée, à condition de brusquer l'injection. Au contraire, une trop grande lenteur d'administration supprime tout effet sur la coagulabilité du sang, quelle que soit l'importance de la dose employée.

Parmi les substances actives injectées au chien, il en est qui proviennent de l'organisme même de cet animal : extrait de foie de chien, lait de chienne. Mais ces substances sont de celles qui normalement sont localisées hors du système circulatoire et ne s'y déversent probablement pas du tout ou tout au plus en quantité très faible et très lentement.

On n'est jamais arrivé à obtenir aucun effet de propeptone par l'injection (même brusque) dans les veines du chien, du sérum emprunté à d'autres chiens.

Aucun auteur, que je sache, n'a publié d'observations touchant l'injection des albuminoïdes isolés du sérum de chien.

Ayant eu l'occasion de procéder à des expériences de ce genre, je fus étonné d'obtenir, en me plaçant dans certaines conditions expérimentales, les résultats typiques de l'injection intra-veineuse de propeptone.

Voici le résultat de deux essais :

Expérience I. — Chien de 3.5 kgr. à jeûn depuis 24 heures.

A 12 h. 4, prise de sang, coagulé à 12 h. 17; 19900 leucocytes; pression carotidienne: 18,3 cm. Hg.

A 12 h. 19, injection en 5 secondes de 17.5 cc d'une solution à 6 °/₀ de sérumglobuline de chien (dialysée en eau chloroformée). Une minute après l'injection, l'animal s'agite modérément. A 12 h. 21, la pression artérielle est de 3.3 cm. Hg.

A 12 h. 26, prise de sang, complètement fluide après 24 heures; 800 leucocytes.

Expérience II. — Jeune chien de 2, 2 kgr. à jeûn depuis 24 heures.

A 17 h. 6, prise de sang, coagulé à 17 h. 16; pression carotidienne : 13. 9 cm. Hg.

A 17 h. 12, injection en 12 secondes de 25 cc d'une solution à 4, 5 °/₀ d'albumine (dialysée dans l'eau glacée). L'animal s'agite et gémit. A 17 h. 14, la pression carotidienne est de 5. 5 cm. Hg.

A 17 h. 18, prise de sang, non encore complètement coagulé après 3 heures. Coagulé le lendemain matin.

Il existe de très grandes différences individuelles dans la sensibilité des chiens à ces injections. C'est ce que l'on constate d'habitude, quand les substances essayées sont médiocrement actives. Telle solution produira chez un animal les effets complets de l'intoxication propeptonée (expérience I) qui sera tout-à-fait inactive aux mêmes doses chez un second.

On peut observer dans ce cas, tout comme après injection d'une dose trop faible de propeptone, une hypoleucocytose très nette existant isolément.

C'est ainsi qu'un animal injecté de globuline, à raison de 5 cc d'une solution à 5 °/₀ par kilogramme, présenta une diminution du nombre de ses leucocytes de 6700 à 600, sans que la coagulabilité de son sang, ni sa pression artérielle fussent influencées.

A raison de ces variations fortes d'un animal à l'autre, il m'a été impossible de déterminer si, à concentration égale, la globuline était plus ou moins active que l'albumine. Si des différences existent, elles sont faibles. Le mode de préparation des substances semble plus important.

Les premiers liquides injectés furent obtenus de la manière suivante :

La globuline était précipitée par demi-saturation au sulfate ammonique.

Le précipité séparé le mieux possible des eaux-mères par essorage, était redissous et purifié par deux nouvelles précipitations. L'albumine s'obtenait par saturation complète du premier filtrat.

Les pâtes de globuline et d'albumine étaient introduites dans les boyaux du dialyseur et soumises, pendant 8-12 jours, dans de grands bocaux fermés, à la dialyse dans de l'eau chloroformée fréquemment renouvelée.

Les solutions ainsi obtenues contenaient encore des traces de sulfate ammonique. La globuline en partie précipitée était mise en solution par quelques gouttes de soude. Par évaporation, dans de larges assiettes, à la température de 45°-50°, on amenait approximativement et très rapidement les solutions au degré de concentration voulue. Avant de les injecter, on leur ajoutait quelques gouttes de solution saturée de chlorure sodique jusqu'à concentration de 1 °/₀ et on les chauffait pendant 1/2 heure à 58°. Préparées de cette façon, les substances albuminoïdes du sérum ne subissent en aucun moment l'action des agents de putréfaction. Elles n'ont aucun des caractères organoleptiques des solutions altérées.

Mais il est permis de se demander si elles ne se modifient pas sous l'influence du chloroforme.

Pour élucider ce point, il fut procédé à de nouveaux essais avec des produits dont la dialyse s'était opérée en eau maintenue constamment à 0° par des glaçons immergés.

Pour autant qu'on puisse conclure d'un petit nombre d'expériences, il semble bien que ce mode de prépapation fournisse des liquides moins actifs, mais dont l'injection est cependant encore suivie de résultats très nets (voir expérience II). Il faut donc admettre que la globuline et l'albumine du sérum de chien obtenues par le procédé classique, dans des conditions qui les mettent à l'abri des agents de putréfaction, sont toxiques pour le chien, quand on les lui introduit brusquement dans les veines.

Si l'on considère les manifestations de l'intoxication propeptonée comme étant les signes d'une réaction du sang et du système vasculaire à l'introduction d'une certaine catégorie de substances, particulièrement des substances albuminoïdes étrangères, dans la circulation, on peut expliquer le résultat positif de l'injection intra-veineuse des albuminoïdes isolés du sérum de chien de deux façons différentes.

La première, la plus simple, consiste à admettre que pendant les manipulations, bien inoffensives, pourtant, auxquelles sont soumises les substances

pendant leur préparation, elles sont suffisamment altérées pour agir comme de véritables corps étrangers, quand on les introduit dans les veines.

La seconde, beaucoup plus intéressante, si elle s'était vérifiée, aurait été l'extension aux variations brusques de la concentration des albuminoïdes normaux du plasma de la réaction provoquée par l'introduction des albuminoïdes étrangers. En d'autres termes, les éléments (leucocytes et paroi vasculaire) qui sont touchés par les albuminoïdes étrangers, réagiraient de la même manière si l'un ou l'autre constituant protéique normal (globuline ou albumine) venait à changer brusquement de concentration dans le milieu sanguin.

Si cette hypothèse s'était vérifiée, elle eut permis des déductions très intéressantes sur le mécanisme de régulation, qui tient sous sa dépendance la teneur du sang en ses différents albuminoïdes.

Ce furent ces considérations qui m'engagèrent à étudier d'un peu près les faits précédemment cités.

Il était facile de s'assurer de la valeur objective de la seconde hypothèse. D'après elle, l'injection isolée de globuline ou d'albumine est efficiente, en ce qu'elle produit une variation brusque de la teneur du sang en l'une ou l'autre de ces substances. Il en résulte que la globuline doit pouvoir être neutralisée par l'albumine et réciproquement l'albumine par la globuline. La neutralisation sera complète si on mélange *in vitro* ces substances artificiellement séparées, dans le rapport qui correspond à la teneur normale du sérum en globuline et en albumine.

Au contraire si les deux substances isolées sont actives à raison de l'altération légère que peut entraîner leur séparation, le mélange doit être aussi toxique que les substances prises individuellement.

L'expérience montre que c'est cette seconde alternative qui se réalise, quand on injecte un liquide ainsi préparé.

C'est donc bien à la légère altération que subissent la globuline et l'albumine pendant les manipulations d'isolement, qu'elles doivent leur activité.

Il semble d'ailleurs que des manipulations bien peu offensives soient suffisantes pour créer cette activité.

La simple concentration au $^1/_3$ par évaporation à l'air libre entre 45 et 50° pendant un peu plus d'une demi-heure m'a fourni un liquide modérément actif à la dose de 4 cc. par kilogramme d'animal.



Le sérum lui-même chauffé à 58° pendant une demi-heure (pour détruire le fibrin-ferment) ne s'est pas montré actif à la dose de 30 cc. par kilogramme d'animal.

Résumé.

La globuline et l'albumine du sérum de chien, isolées par le procédé de Hofmeister, produisent, quand on les injecte brusquement dans les veines du chien, les effets de la propeptone : hypoleucocytose, incoagulabilité du sang, chute de la pression artérielle.

Archives internationales de Physiologie

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME I

(111 fig. et 10 pl.)

Archives internationales de Physiologie

Index des mémoires contenus dans le volume I

(A découper pour la confection de fiches bibliographiques)

[612.812]
ZWAARDEMAKER, H. *(Utrecht)* [Q 7160]
1904. — Sur une phase réfractaire du réflexe de déglutition. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 1-16, 12 fig.

[612.285]
HOUGARDY, A. *(Liége)* [Q 6165]
1904. — Apnée par injection intra-veineuse de soude chez le chien et le lapin. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 17-25, 2 fig.

[612.339]
HEGER, FERNAND *(Bruxelles)* [Q 7060]
1904. — Le balayage de la cavité péritonéale par l'épiploon (Etude expérimentale). *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 26-34, 7 Pl.

[612.288]
PLUMIER, L. *(Liége)* [Q 6460]
1904. — Réflexes vasculaires et respiratoires consécutifs à l'irritation chimique des nerfs centripètes du poumon. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 35-46, 12 fig.

[612.26]
BATTELLI, F. *(Genève)* [Q 6250 7950]
1904. — Contribution à l'étude du métabolisme en cas de circulation artificielle. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 47-71, 1 fig.

[612.766]
EINTHOVEN, W. *(Leyde)* [Q 4150]
1904. — Sur la précision et la sûreté des mouvements de la main. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 72-77.

[612.16]
PHILIPS, F. *(Liége)* [Q 5534]
1904. — Le dicrotisme artériel est-il d'origine périphérique? *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 78-82, 4 fig.

[612.17]
FREDERICQ, LÉON *(Liége)* [Q 5631]
1904. — L'atriotomie temporaire, procédé nouveau d'exploration des fonctions du cœur. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 83-86, 1 fig.

[612.342.4]
[Q 7530]

DASTRE, A et STASSANO, H. *(Paris)*

1904. — Les facteurs de la digestion pancréatique. Suc pancréatique, Kinase et Trypsine. Anti-kinase. *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 86-118, 1 fig.

[612.313.8]
[Q 7260]

PAWLOW, J. *(St-Pétersbourg)*

1904. — Sur la sécrétion psychique des glandes salivaires (Phénomènes nerveux complexes dans le travail des glandes salivaires). *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 119-135.

[612.843]
[Q 3732]

VERESS, ELEMÉR *(Kolozsvár)*

1904. — Exemple de lutte entre les champs visuels. *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 136-137.

[612.843.2]
[Q 37]

VERESS, ELEMÉR *(Kolozsvár)*

1904. — Sur la nature de l'irradiation. *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 138-144.

[612.11]
[Q 5090]

HAMBURGER, H.-J., *(Groningue)*

1904. — Action catalytique de l'argent colloïdal dans le sang (Communication préliminaire). *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 145-151.

[612.1151]
[Q 5425]

RULOT, H. *(Liège)*

1904. — Intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine (fibrinolyse de Dastre). *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 152-158.

[612.744]
[Q 4025.1]

DELREZ, L. *(Liège)*

1904. — L'autolyse du tissu musculaire étudiée par la méthode cryoscopique. *Arch. int. Physiol., Liège*, 1904, I, 159-171, 2 fig.

[612.351]
[Q 7625]

LIAGRE, CH. *(Liège)*

1904. — L'autolyse du foie étudiée par la méthode cryoscopique. *Arch. int. Physiol. Liège*. 1904, I, 172-175.

[612.214 187.2]
[Q 6445]

PLUMIER, LÉON *(Liège)*

1904. — La circulation pulmonaire chez le chien. *Arch. int. Physiol. Liège*, 1904, I, 176-218, 11 fig.

[612.821.8]
NUEL, J.-P. *(Liége)* [Q 3030]

1904. — Les fonctions spatiales, objectivantes, localisantes des organes des sens, envisagées à un point de vue exclusivement physiologique. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 214-241.

[612.112]
NOLF, P. *(Liége)* [Q 5202]

1904. — De la nature de l'hypoleucocytose propeptonique. *Arch. int. Physiol. Liége,* 1904, I, 242-260.

[612.333]
FALLOISE, A. *(Liége)* [Q 7430]

1904. — Origine sécrétoire du liquide obtenu par énervation d'une anse intestinale. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 261-277.

[612.172]
HUMBLET, MAX *(Liége)* [Q 5651]

1904. — Le faisceau inter-auriculo-ventriculaire constitue le lien physiologique entre les oreillettes et les ventricules du cœur du chien. *Arch, int. Physiol. Liége*, 1904, I, 278-285, 6 fig.

[612.313.3 .323 .333 .343 .357]
FLEIG, C. *(Montpellier)* [Q 7240 7340, 7430 7540 7633]

1904. — Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 286-347, 59 fig.

[612.397]
SLOSSE, A. *(Bruxelles)* [Q 7940]

1904. — L'albumine peut-elle se transformer en graisse par simple macération ? *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 348-358.

[612.62]
KURDINOWSKI, E. *(St-Pétersbourg)* [Q 0845]

1904. — Expériences physiologiques et pharmacologiques sur la matrice isolée. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 359-363.

[612.817.1]
HERZEN, A. *(Lausanne)* et ODIER, R. *(Genève)* [Q 4290]

1904. — Altération des fibres et filaments nerveux par le curare. *Arch. int. Physiol. Liége*, 1904, I, 364-372.

Archives Internationales de Physiologie

SOMMAIRE DU FASC. I. VOL. I

(33 fig. et 7 pl.)

Les **Archives Internationales de Physiologie** paraissent par fascicules de 120 pages environ. Quatre fascicules forment un volume de 500 pages, avec planches hors texte et figures dans le texte.

Les auteurs reçoivent gratuitement 40 tirages à part de leurs travaux. Ils peuvent en obtenir un plus grand nombre à leurs frais, en s'adressant à l'imprimeur des *Archives*. (H. Vaillant-Carmanne, Liége.)

Le prix de l'abonnement est fixé à **20** francs par volume (payable anticipativement) pour tous les pays de l'union postale.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à Léon FREDERICQ, Liége (Belgique), rue de Pitteurs, 20. Les abonnements se prennent à la même adresse.

Vol. I. Fasc. II-III. **JUILLET 1904**

Voir le sommaire à la 4e page de la couverture,

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

PHYSIOLOGIE

PUBLIÉES PAR

LÉON FREDERICQ
Liége



PAUL HEGER
Bruxelles

AVEC LA COLLABORATION DE

M. Arthus, Marseille; **Chr. Bohr**, Copenhague; **N. Cybulski**, Cracovie; **A. Dastre**, Paris; **C. Delezenne**, Paris; **J. Demoor**, Bruxelles; **W. Einthoven**, Leyde; **S. Exner**, Vienne; **A. Falloise**, Liége; **G. Fano**, Florence; **H. J. Hamburger**, Groningue; **E. Hédon**, Montpellier; **V. Hensen**, Kiel; **A. Herzen**, Lausanne; **A. Jaquet**, Bâle; **F. Jolyet**, Bordeaux; **N. Klug**, Budapest; **A. Kossel**, Heidelberg; **H. Kronecker**, Berne; **E. Lahousse**, Gand; **J. N. Langley**, Cambridge; **Fr. Mareš**, Prague; **E. Masoin**, Louvain; **N. A. Mislawski**, Kasan; **J. P. Morat**, Lyon; **L. Morokowetz**, Moscou; **J. P. Nuel**, Liége; **P. Nolf**, Liége; **I. P. Pawlow**, St-Pétersbourg; **C. A. Pekelharing**, Utrecht; **J. L. Prevost**, Genève; **A. Slosse**, Bruxelles; **L. d'Udránszky**, Kolozsvár; **E. Wertheimer**, Lille; **H. Zwaardemaker**, Utrecht.

LIÉGE
H. VAILLANT-CARMANNE
(Soc. an.)
RUE SAINT-ADALBERT, 8

PARIS
O. DOIN
ÉDITEUR
PLACE DE L'ODÉON, 8

1904

Classif. décim. [612.05]. Intern. Cat. R. S.: [Q 0020]

Nous recommandons aux auteurs des mémoires destinés aux *Archives internationales de Physiologie,* de choisir un titre qui donne une idée précise du contenu de leur travail, et de condenser leur rédaction de manière à ne dépasser qu'exceptionnellement l'étendue d'une ou de deux feuilles d'impression (32 pages). Ils peuvent gagner un peu de place, en adoptant le petit caractère pour l'exposé de l'historique, les protocoles d'expérience, les tableaux de chiffres, la bibliographie, etc.

Il est à désirer que chaque mémoire soit suivi d'un court *résumé,* rédigé d'une façon objective, de manière à pouvoir être utilisé directement comme « *Analyse* » ou « *Referat* » par les rédacteurs des « *Revues annuelles de Physiologie* » ou des « *Jahresberichte.* »

En ce qui concerne les citations, nous proposons de suivre les règles formulées par Ch. Richet dans son art. *Bibliographie* du *Dictionnaire de Physiologie* (Paris, 1897, II, 95-137). Chaque citation comprendra :

1° Nom et prénom (ou initiales) de l'auteur en petites capitales (souligner deux fois dans le manuscrit); 2° titre complet en caractères ordinaires; 3° titre abrégé du recueil en italiques (souligner une fois dans le manuscrit); 4° année; 5° tome (en chiffres romains); 6° série s'il y a lieu (chiffres arabes entre parenthèses); 7° première et dernière pages du mémoire en chiffres arabes; 8° s'il y a lieu, nombre de planches ou de figures.

Les indications *Vol., T., Bd,, pag.* seront supprimées.

Exemple : H. Zwaardemaker (Utrecht). Sur une phase réfractaire du réflexe de déglutition. *Arch. int. de Physiol. Liége,* 1904, I, 1-16, 12 fig.

Exemples d'abréviations des titres des principaux recueils :

Arch. ital. Biol.— Arch. Biol.— Arch. int. Physiol.— C. R. Soc. Biol. — C. R. Acad. Sc. — Journ. Physiol et Path. gén. — Arch. di Fisiol. — Zentralbl. f. Physiol. — Arch. f. Physiol. — Arch. f. d. ges. Physiol.— Zeits. f. Biol. — Zeits. f. physiol. Chem. — Zeits. f. allgem. Physiol. — Hofmeister's Beitr. — Skandin. Arch. f. Physiol. — Jahresber. f. Thierchem.— Journ. of Physiol.— Amer. Journ. of Physiol.

Tous les articles porteront l'indice numérique de la *Classification décimale,* concurremment avec celui de l'*International Catalogue* publié par la *Royal Society* de Londres.

A chaque volume des Archives, sera joint, comme supplément, un second exemplaire de la Table des matières, avec indications bibliographiques complètes, sur feuilles volantes, imprimées au *recto* seulement, de manière à pouvoir être découpées et utilisées pour la confection de fiches bibliographiques. Le 3me Congrès international de Physiologie a préconisé l'adoption de cette mesure par les Directeurs de toutes les Revues de Physiologie.

Les fascicules I-II du volume II des *Archives Internationales de Physiologie* contiendront :

le Compte rendu du *Sixième Congrès international des Physiologistes,* tenu à Bruxelles, du 30 Août au 3 Septembre 1904, publié par les soins du Secrétaire local Prof. A. SLOSSE,

ainsi que les travaux suivants :

P. NOLF *(Liége).* Contribution à l'étude de l'immunité propeptonique du chien.

P. NOLF et A. HOUGARDY *(Liége).* Alimentation par injections sous-cutanées de propeptone.

D. CALUGAREANU *(Bucarest).* Sur le pouvoir anticoagulant du fluorure de sodium.

A. BIEDL *(Vienne).* Les oscillations périodiques de la pression artérielle.

H. KRONECKER et PAGANO *(Berne* et *Palerme).* Sur les effets de l'anémie du tissu cardiaque.

H. KRONECKER et SPALITTA *(Berne* et *Palerme).* Conduction du processus d'excitation dans la substance du cœur.

MISLAWSKI *(Kasan).* Physiologie de l'Iris.

Archives internationales de Physiologie

SOMMAIRE DU FASC. IV. VOL. I.

(3 pl.)

Conditions de la souscription

Les **Archives Internationales de Physiologie** paraissent par fascicules de 120 pages environ. Quatre fascicules forment un volume de 500 pages, avec planches hors texte et figures dans le texte.

Les auteurs reçoivent gratuitement 40 tirages à part de leurs travaux. Ils peuvent en obtenir un plus grand nombre à leurs frais, en s'adressant à l'imprimeur des *Archives* (H. Vaillant-Carmanne, Liége).

Le prix de l'abonnement est fixé à **20** francs par volume (payable anticipativement) pour tous les pays de l'union postale.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à Léon FREDERICQ, Liége (Belgique), rue de Pitteurs, 20. Les abonnements se prennent à la même adresse.